

Nebenwirkungen während der Lithiumtherapie

von

Detlef Abel

aus

Kufstein

1977

1070 # 07

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

Nebenwirkungen während der Lithiumtherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Detlef Abel
aus
Kufstein

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 12. 1977

Meiner lieben Frau
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Durch Lithium verursachter Tremor	9
Lithium-Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem	30
Lithiumbedingte Schilddrüsenstörungen	51
Lithium verursacht nephrogenen Diabetes insipidus	72
Lithium-Nebenwirkungen auf das Herz	91
Durch Lithium verursachte Leukozytose	111
Durch Lithium verursachte aplastische Anämie	124
Durch Lithium verursachte Nebenwirkungen auf die Haut	128
Lithium-Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt	134
Durch Lithium verursachte Gewichtszunahme	139
Geschmacksveränderungen während der Lithiumbehandlung	143
Lithium in der Schwangerschaft	145
Transplazentarer Lithiumaustausch	150
Lithiumaufnahme über die Muttermilch	171
Einfluß der Lithiumbehandlung auf die Chromosomen	173
Diskussion und Zusammenfassung	176
Literaturverzeichnis	191

Einleitung

Man nimmt heute an, daß in aller Welt im Durchschnitt 0,5 - 1,0 % der Bevölkerung meist wiederholt manisch oder depressiv erkranken.

In der Bundesrepublik rechnet man mit mindestens 300 000 Personen, die zu manisch-depressiven Psychosen mit deutlich erkennbaren psychotischen Phasen in Erkrankungsfällen veranlagt sind.

Derartige Phasen dauern in der Regel 6 - 9 Monate und stellen eine große Belastung sowohl für den Patienten als auch für die Umwelt dar.

Lithium-Salze finden bereits seit über 100 Jahren in der Medizin Verwendung, zum Beispiel bei Gelenkserkrankungen oder bei Nierensteinleiden.

Lange Zeit wurden Lithium-Salze auch als Kochsalz-Ersatz bei Hypertonie und Ödemen verwendet.

Wegen der großen Anzahl der Nebenwirkungen ist diese Substitutionstherapie heute jedoch nicht mehr im Gebrauch.

Seit 1949 hat man die Wirksamkeit von Lithium-Salzen bei psychomotorischen Erregungszuständen entdeckt.

J o h n C a d e wendete sie in Victoria erstmals bei der Behandlung von manischen Zuständen an.

Da sich die Auffassung bestätigte, daß Lithium nicht nur eine manische Psychose kompensieren kann, sondern auch durch eine Erhaltungsdosis die Häufigkeit späterer manischer und/oder depressiver psychotischer Phasen verringern kann, eröffneten sich gänzlich neue Aspekte der Pharmakotherapie der Psychosen.

Es ergibt sich jetzt zusätzlich die Möglichkeit endogene Psychosen mehr causal zu behandeln.

Die Wirksamkeit der Lithium Therapie und das doch relativ breite Behandlungsspektrum gehen aus Tabelle 1 und 2 hervor.

Tabelle 1

Wirksamkeit der Lithiumtherapie bei reinen affektiven
Störungen nach H a a s e (1977)

Diagnose	Be- hand- lung	Unter- su- chungs- metho- dik	Zahl der Ver- öffent- lichun- gen	Zahl der Pati- enten total	Prozentualer Anteil der Patienten			
					Besserung		Ver- sager	Ver- schlech- terung
					"gut bis "sehr gut"	"mäßig oder "zwei- fel- haft"		
MDK Manie		dbc	5	103	60	23	14	3
	ther.	c	1	25	44	56	-	-
		o	46	822	81	4	15	-
		dbc	1	4	50		50	
	pro.	c	5	194	63	12	24	1
		o	19	341	70	14	16	-
Depr.	ther.	o	10	127	46	1	53	-
		c	2	23	39	26	26	9
	pro.	o	4	55	51	9	40	-

dbc: kontrollierter Doppelblindversuch
c: offene kontrollierte Untersuchung
o: offene nicht kontrollierte Untersuchung
ther.: Behandlung akuter affektiver Psychosen
pro: prophylaktische Behandlung affektiver Psychosen
MDK: manisch-depressive Krankheit (mono- und bipolare Verlaufsform)
Manie: manische Phase der MDK oder chronisch-rezidivierende Manie
Depr. depressive Phase der MDK oder chronisch-rezidivierende Depression

Tabelle 2

Wirksamkeit der Lithiumtherapie bei affektiven Mischformen
nach H a a s e (1977)

Diagnose	Be- hand- lung	Unter- su- chungs- metho- dik	Zahl der Ver- öffent- lichun- gen	Zahl der Pati- enten Total	Prozentualer Anteil der Patienten			
					Besserung		Ver- sager	Ver- schlech- terung
					"gut" bis "sehr gut"	"mäßig" oder "zwei- fel- haft"		
Schizoaffective u. atypische affek- tive Störungen	ther.	o	11	128	50	19	31	-
	pro.	c	3	98	52	-	32	16
		o	5	42	-	31	55	14
Schizophrenie	ther.	o	8	53	13	26	61	-
	pro.	c	1	1	-	-	100	-
Prämenstruelle Spannung	ther.	o	1	5	40	-	60	-
Neurotische Depressionen		o	1	16	12	-	88	-
Zwangsneurose Phobie		o	2	7	29	-	71	-
Alkoholismus, Morphinismus		o	2	18	11	-	89	-
Delirante Zu- stände		o	1	7	-	43	57	-
Verwirrtheits- zustände		o	1	1	100	-	-	-
Epilepsie	ther.	o	3	28	31	22	46	-
Organische Hirnschädigung		o	1	1	100	-	-	-
Dementia praecox		o	1	6	-	-	100	-
Involutionsde- pression, senile Psychose		o	4	8	14	50	36	-
Psychosen bei Jugendlichen		o	3	19	94	-	6	-

Erläuterungen: (vergleiche Tabelle 1)

Unter einer Lithium Behandlung, die sich für die Rezidivprophylaxe über Jahre erstrecken muß, ist die Neigung zu Erkrankungsfällen bedeutend geringer.

Kommt es dennoch zum Rezidiv, so sind die Krankheitsphasen von kürzerer Dauer und zeigen nur eine gering ausgeprägte Symptomatik.

Lithium, als Normothymotikum bezeichnet, soll einen psychischen Gleichgewichtszustand herstellen, ohne die normalen psychischen Reaktionen zu verändern, oder durch Müdigkeit zu beeinflussen.

Bei der Behandlung mit Lithium-Salzen wurden bisher weder eine Änderung der Toleranz, noch eine Gewöhnung, Sucht- oder Entzugserscheinungen beobachtet.

Eine volle prophylaktische Wirkung wird im allgemeinen mit einer Dosis von 24 mVal Lithium/die und bei einer Konzentration im Serum von 0,5 - 1,2 mVal/l erreicht, wobei man mit 0,5 mVal/l nur bei einem kleinen Teil der Patienten auskommen wird, während 1,2 mVal/l ebenfalls nur bei einer geringen Zahl von Patienten notwendig ist. Die meisten Patienten sind optimal dosiert bei einem Lithium-Serum-Spiegel von 0,8 - 1,0 mVal/l.

Zusätzliche Kochsalzgaben sind unnötig, solange der Patient die normale Menge Kochsalz zu sich nimmt. Ebenso bringt es keine Vorteile, jede Woche einen lithiumfreien Tag zu verordnen.

Der genaue Wirkungsmechanismus des Lithiums bei der Behandlung affektiver Störungen ist noch ungeklärt. Der Wirkungsort des Lithiums sind die Zellmembranen. Es ist dem Natrium bezüglich seiner Funktion infolge der Verwandtschaft im chemischen Aufbau ähnlich, wird aber aus dem Intrazellulärraum wesentlich langsamer durch die Natrium-Membranpumpe

hinausbefördert als Natrium.

Eine chemische Verwandtschaft besteht auch hinsichtlich einiger Eigenschaften zu den Erdalkalitionen Mg und Ca.

Es kommt bei diesen Vorgängen zwischen intra- und extrazellulärem Raum zu einer kompetitiven Wechselwirkung zwischen Lithium und Natrium.

An erregbaren Stellen vermag Lithium das Natrium bei der Aufrechterhaltung des Membranpotentials teilweise zu ersetzen.

Gleichzeitig wird der Rücktransport des Kaliums in die Zelle behindert, und nach einiger Zeit wird auch ein Teil des Kaliums in der Zelle durch Lithium ersetzt.

In der Folge nimmt das Ruhepotential allmählich ab, und die Erregungsleitung wird möglicherweise beeinträchtigt. Lithium beeinflusst aber auch den Katecholaminstoffwechsel, vermutlich über eine Änderung der Aktivität verschiedener Enzymsysteme.

Nach Einnahme von Lithium-Salzen werden diese im Magen-Darm-Kanal rasch und fast vollständig resorbiert. Weniger als 1 % verlassen den Körper mit dem Stuhl.

15 Minuten nach der Einnahme ist es im Serum und im Urin nachweisbar, nach 2 Stunden auch im Liquor.

Das Plasma-Gewebe-Gleichgewicht stellt sich bei wiederholten gleichmäßigen Dosen nach 6 - 8 Tagen ein.

Ausgeschieden wird Lithium zu 90 - 95 % im Urin.

Daneben findet man es aber auch in Stuhl, Schweiß, Speichel, Galle und in der Milch.

23 - 98 % (im Durchschnitt 4/5) des glomerulär filtrierte Lithiums werden tubulär wieder rückresorbiert.

Die Lithium-Clearance zeigt starke interindividuelle Schwankungen, jedoch nur geringe intraindividuelle Variationen.

Sie beträgt im allgemeinen 15 - 30 ml/min, bei älteren Menschen jedoch häufig weniger als 10 ml/min.

Die Lithiumausscheidung ist unabhängig von der Urinmenge, aber direkt proportional der ausgeschiedenen Natrium-Menge. Die Halbwertszeit der Lithium-Konzentration im Serum nach Absetzen der Therapie beträgt im Durchschnitt 24 Stunden (~ 100 Stunden), bei Jugendlichen weniger (etwa 18 Stunden), bei älteren Patienten mehr (30 - 36 Stunden).

Obwohl die am häufigsten verwendeten Lithium-Salze (Azetat, Karbonat, Sulfat und Ziträt) hinsichtlich ihrer Resorption, Verträglichkeit, therapeutischen Wirkung und Ausscheidung gleichwertig sind, wird im allgemeinen dem Karbonat der Vorzug gegeben, da es pro Gewichtseinheit das meiste Lithium enthält:

1 g Lithiumcarbonat	enthält	27	mVal Lithium
1 g Lithiumsulfat	enthält	18,15	mVal Lithium
1 g Lithiumacetat	enthält	15,15	mVal Lithium
1 g Lithiumcitrat	enthält	14,3	mVal Lithium

Es gibt heute eine Menge Lithium-Präparate auf dem Markt. Die in der Bundesrepublik verwendeten sind in Tabelle 3 (S. 7) dargestellt.

Wie schon oben erwähnt hat die Lithium-Behandlung in neuerer Zeit große Bedeutung bei der Behandlung von akuten manisch-depressiven Psychosen und auch bei der Prophylaxe dieser Krankheiten gewonnen. Es ist also nicht verwunderlich, daß mit steigender Behandlungszahl auch die Zahl der Nebenerscheinungen ansteigt.

Seien es nun kaum merkbare Nebeneffekte oder ausgeprägte Intoxikationen, es soll ihnen in jedem Fall Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Tabelle 3
Lithiumpräparate in der BRD

Handelsname	Hersteller bzw. Vertrieber	Lithiumgehalt pro Tablette	Verwendetes Salz	Zahl der Tages- portionen	Empfohlene		
					Erhaltungsdosis	Anfangsdosis bei Manie	
		mg Salz	mval Li+		Tabl.	mval Li+	
Hypnorex	Delalande	400	10,8	1 (-2)	1-2	10,8-21,6	4 43,2
Lithium- Duriles	Pharma Stern	330	6,0	2			
Lithium- Sigeletten	Röhm Pharma						
Quilonum	Penicillin- Gesellschaft Dauelsberg	536	8,1	3	3	24	6 48
Quilonum retard	Penicillin- Gesellschaft Dauelsberg	450	12,1	1 (-2)	1-2	12-24	

Das kürzlich eingeführte Lithium-Aspartat (Lithiumsalz der Asparaginsäure) unterscheidet sich zum Teil im Zusammenhang mit einer mengenmäßig größeren intrazellulären Verfügbarkeit infolge des Carrier-Effekts der Asparaginsäure (möglicherweise auch durch eine zusätzliche Eigenwirksamkeit der Asparaginsäure) von den bisher eingesetzten Lithiumsalzen vornehmlich dadurch, daß der therapeutische Wirkspiegel durchschnittlich nur halb so hoch ist (0,3-0,4mval) bei angeblich gleicher Wirksamkeit und insofern möglicherweise besserer Verträglichkeit, da ein Tremor nicht beschrieben wurde.

Gerade bei der Lithium-Therapie finden sich eine große Anzahl solcher unerwünschten Begleiterscheinungen. Die wichtigsten und am häufigsten vorkommenden sollen im folgenden besprochen werden.

Durch Lithium verursachter Tremor

Tremor gilt heute als die häufigste Nebenwirkung bei der Behandlung manisch-depressiver Krankheiten mit Lithiumsalzen, daher soll auf dieses Thema näher eingegangen werden.

Nach F a h n (1974) kann Tremor allgemein definiert werden als eine Serie unwillkürlicher, relativ rhythmischer Schwingungsbewegungen, die in einem Teil des Körpers auftreten.

Neben dem physiologischen Tremor unterscheidet man:

- 1.) Statischer- oder Ruhetremor.
- 2.) Lage- oder Haltetremor
- 3.) Cerebraler- oder Intensionstremor

Tremor kann aber auch als Mischstremor auftreten.

Im Gegensatz zum Parkinsonstremor, der einen Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 - 7 Schlägen pro Sekunde darstellt, ist der Lithiumtremor mehr ein Halte-Intensionstremor mit einer Frequenz von ca. 10 Schlägen pro Sekunde. Dieser Tremor nimmt bei Ermüdung zu und ähnelt dem bekannten essentiellen Tremor.

Es besteht erhebliche Differenz über die Häufigkeit der durch Lithium hervorgerufenen Tremorfälle unter den Autoren. Die Ursache dafür dürfte darin liegen, daß der Tremor unterschiedlich stark auftritt und sehr häufig nicht als störend empfunden wird.

So berichten V a c a f l o r und Mitarbeiter (1970) das Auftreten von Tremor bei Patienten, die unter Lithiumbehandlung standen, in ca. 80 % (bei einem Lithiumserumspiegel von 0,6 - 0,9 mVal/l).

B r a n c h e y und Mitarbeiter (1976) bemerkten Tremor bei ca. 66 %.

S v e s t k a und Mitarbeiter (1970) fanden unter 91 Patienten 49mal Tremor, was ca. 54 % entspricht.

J a r r e t und Mitarbeiter (1975) kamen bei ihren Untersuchungen auf ca. 30 %.

K ö n i g fand nur 34mal Tremor bei 150 Patienten, was annähernd 23 % darstellt.

B a l d e s s a r i n i und Mitarbeiter (1970) bemerkten sogar nur Tremor in ca. 6 % der Fälle (hierbei handelt es sich allerdings um schwere Tremorfälle).

Wie schon erwähnt, wird Tremor nur in wenigen Fällen als sehr störend empfunden, das heißt oft nur in bestimmten Situationen wie Streß oder bei bestimmten Berufsgruppen wie Kellnern oder Handwerkern.

Die Ursache des Lithium-Tremor ist heute noch unklar, wie auch über den Wirkungsmechanismus des Lithium selbst nur mehr oder minder gut fundierte Hypothesen bestehen.

Nach F l o r u und Mitarbeitern könnten sich dabei die in Abbildung 1 (S. 11) zusammengestellten Mechanismen abspielen.

- 1.) Lithium besitzt eine hohe Affinität zu den Kationen, es hemmt das Membranpotential und interferiert mit dem Kalium-Natriumaustausch an der Membran.
- 2.) Lithium hemmt sowohl die Freisetzung des ACh als auch dessen Wirkung auf die Synapsen. Dadurch könnte die Erregbarkeit der Vorderhornzellen herabgesetzt werden und die Eigenfrequenz des spinalen Schaltneuronenapparates der reziproken Innervation (die 10 C/sec. beträgt) durch Integrationsstörung zum Ausdruck kommen.

Abbildung 1

Mögliche Mechanismen der Entstehung von Tremor bei Lithium-Behandlung

	Lithium		
Vorderhorn ACh-Wirkung auf Synapsen gehemmt	ZNS-Neuronen Verstärkung des präsynaptischen NA-Abbaus	Erhöhung des extraneuronalen NA	Insulinartige Wirkung
Erregbarkeit der Vorderhornzellen herabgesetzt	Verminderung der NA-Freisetzung	Erhöhung des intraneuronalen NA	Erhöhung der Muskeiglykogenolyse
Eigenfrequenz der spinalen Schaltneuronenapparate der reziproken Innervation (10 C/sec) durch Integrationsstörung	Erhöhung der NA-Speicherung und des Umsatzes	Erhöhung der NA-Aufnahme der Synaptosomen	Erhöhung des Laktats und Pyruvats im Muskel (ermüdungsähnlich)
	(Marsden: lokale adrenergische Gewebswirkung trotz CAMP-Blockierung)		

Auf nähere Einzelheiten einzugehen wäre beim jetzigen Stand der Erkenntnisse nicht sinnvoll, da, wie schon erwähnt, keine ausreichenden Ergebnisse vorliegen.

Nach S v e s t k a und Mitarbeitern (1970) treten Nebeneffekte während der Lithiumtherapie allgemein sehr häufig auf, und das auch beim normalen Lithiumserum-niveau. Als besonderen Beweis gibt er den Tremor an, der fast immer auftritt, wenn sich die Lithiumserumspiegel im therapeutischen Bereich bewegen.

Wirklich toxische Erscheinungen treten nach S v e s t k a und Mitarbeiter (1970) in der Regel nur bei hohen Lithiumkonzentrationen (über 2,0 mVal/l) auf.

Der charakteristische Lithium-Tremor ist feinschlägig, im Ruhezustand feststellbar, steigert sich bei Anstrengungen, Müdigkeit, intentiellen Bewegungen, läßt bei Ablenkung nicht nach und ist durch Antiparkinsonmittel (wie die meisten Autoren behaupten) nicht zu beeinflussen. In der russischen Literatur werden jedoch einige Fälle von Lithium-tremor genannt, die mit Antiparkinsonmittel erfolgreich behandelt wurden.

Aus dem Ergebnis, daß lithiumbedingter Tremor nicht auf Anwendung von Antiparkinsonmittel reagiert, schlossen S h o p s i n und G e r s h o n (1975), daß Lithium-Tremor nicht in Verbindung steht mit dem extrapyramidalen System.

Nach K ö n i g (1975) hängt die Stärke des Lithium-Tremors im wesentlichen von der Höhe des Lithiumserum-niveaus ab. Die Frequenz von ca. 10 C/sec. ändert sich jedoch bei einer Änderung des Spiegels nicht.

Die Zeit des ersten Auftretens von Lithium-Tremor ist ebenfalls unbekannt. Es wurden erste Anzeichen von Tremor bereits nach wenigen Stunden entdeckt.

F l o r u und Mitarbeiter (1974) geben bei ihren Untersuchungen das Eintreten von Tremor nach Beginn der Lithiumbehandlung ungefähr mit dem 3. Tag an.

Sehr häufig tritt jedoch Lithiumtremor auch erst nach Wiederaufnahme einer abgebrochenen Lithiumbehandlung auf. Dieses Phänomen ist ebenso wie das allgemeine Auftreten des Tremors nicht geklärt.

Der lithiumbedingte Tremor ist nach Auffassung aller Autoren nach dem Absetzen der Lithiumbehandlung innerhalb kürzester Zeit völlig reversibel. Es treten hierbei keinerlei Komplikationen auf.

Von vielen Autoren wird berichtet, daß bei Patienten mit Lithium-Tremor, der Tremor sich nach Reduzierung der Lithiumdosis und damit verbundener Senkung des Lithiumserumniveaus weitgehend bessert, aber erst nach dem Absetzen der Behandlung völlig verschwindet.

Das Absetzen der Lithiumbehandlung wurde früher häufig, auch bei Auftreten anderer Lithiumnebeneffekte durchgeführt. In den meisten Fällen trat aber kurz darauf ein Wiederaufflackern der manischen oder depressiven Psychosen auf, die eine erneute Lithiumbehandlung notwendig machten. Somit erschien auch wieder der Nebeneffekt.

B o e t t c h e r (1974) berichtet sehr oft über lithiumbedingten Tremor bei therapeutischen Dosen und Lithiumserumniveaus unter 0,5 mVal/l. Er beschrieb einen Patienten mit Tremor, der nur 250 mg Lithium 2 x tägl. ohne zusätzliche Medikation erhalten hatte. Nach Absetzen der Lithiumtherapie verschwand der Tremor, die Psychose trat wieder auf.

Auch D e g k w i t z und Mitarbeiter (1976) fanden Lithiumtremor bei sehr niedrigen Lithiumserumkonzentrationen. Sie kamen durch ihre Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Nebenwirkungen im allgemeinen und auch Tremor bei

Lithiumserumnüchternwerten über 0,8 mval/l zunahmen, bei über 60-jährigen Patienten bereits bei Werten über 0,6 mVal/l. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1

Häufigkeit des Lithiumtremors bei verschiedenen Lithiumserumkonzentrationen

Lithiumserumniveau	unbekannt	bis 0.7	0.7-1.0	1.0-1,3	1.3-2.8	über 2.0
Gesamtgruppe aller Li-Bestimmungen	0.7 %	30 %	64 %	5 %	0.3 %	0.05 %
Häufigkeit aller Tremor-Fälle	2.4 %	12.2 %	43.2 %	31.2 %	9.8 %	1.1 %

Bei ihren Untersuchungen fanden sie auch keinen Hinweis, daß die prophylaktische Wirkung geringer ist, wenn man die Lithiumwerte so niedrig einstellt, daß gerade keine Nebenwirkungen auftreten.

Auf der Suche nach der Ursache des Auftretens von Nebenwirkungen bei sehr geringen Lithiumserumkonzentrationen, wurden auch einige unterstützende Faktoren gefunden. So berichtet B u r t o n (1971) über den Fall einer 41-jährigen Frau, die unter einer manischen Psychose litt. Sie bekam 3 x tägl. 300 mg Lithiumkarbonat. Bereits innerhalb von 5 Tagen stellten sich die ersten Symptome der Lithiumintoxikation mit besonders auffälligem Tremor, der sich am Nachmittag und am Abend verstärkte, während er

morgens kaum bemerkbar war, ein. Das Lithiumserumniveau betrug zu dieser Zeit 0,72 mVal/l. Auslösender Faktor dürfte hierbei gewesen sein, daß die Frau die letzten 6 Jahre kein Kochsalz mehr zu sich genommen hatte. Als Salzersatz nahm sie "Co"-Salz (KCl , NH_4Cl , Tartrate und Füllmittel).

Lithium wurde abgesetzt, die Symptome verschwanden, aber die Manie verschlechterte sich. Nachdem es gelungen war, die Pat. wieder zu einer Natriumchlorideinnahme zu bewegen, konnte Lithium wieder eingesetzt werden. Diesmal traten keine Nebenwirkungen mehr auf.

Diese Beobachtungen wurden auch von B l e i w e i s s (1970) bestätigt, der ebenfalls von 2 Fällen berichtete, bei denen die Patienten kein Kochsalz mehr zu sich nahmen. Es traten rasch Nebeneffekte auf, die in beiden Fällen mit $NaCl$ -Einnahme wieder verschwanden.

Auch J o h n s o n (1975) fand bei seinen Untersuchungen, daß das Auftreten von Toxizität in Verbindung mit einer negativen Natriumbilanz steht. K ö n i g (1975) fand heraus, daß der lithiumbedingte Tremor besonders von affektiv-emotionalen Einflüssen abhängig ist, d.h. der Tremor tritt stärker zu Tage, wenn sich der Patient beobachtet fühlt, wenn er unter einer gewissen Streßsituation steht.

Dasselbe gilt auch für ängstliche Patienten.

So berichtet B l e i w e i s s (1970) bei seinen Untersuchungen an 9 mit Lithium behandelten Patienten, die sich alle im therapeutischen Lithiumserumniveau bewegten, einen Fall von einem leichten Handtremor. Dieser Patient war jedoch wegen der eingeleiteten Lithiumbehandlung, die 4 Tage zuvor begonnen wurde, sehr ängstlich und übernervös. Als er sich später an die Behandlung gewöhnte und sich beruhigte, verschwand der Tremor ohne zusätzliche Behandlung von selbst.

Aus dieser Ängstlichkeit leitete B l e i w e i s s (1970) das Auftreten des Tremors ab.

Die gleiche Erfahrung machten J a r r e t t und Mitarbeiter (1975). Auch sie glaubten an eine Steigerung des Tremors bei vorherrschender Ängstlichkeit, wobei sie durch Untersuchungen und Ergebnisse von J o h n s o n (1975) bekräftigt werden, der ebenfalls das Auftreten von Tremor mit individueller Sensitivität in Verbindung stellt.

Eine besonders große Steigerung der Anzahl der Nebeneffekte fand man in der Kombinationsbehandlung von Neuro- oder Thymoleptika mit Lithium. Während man Neuroleptika in der Dauertherapie wegen bleibender Schädigung zurückhaltend behandeln muß, ist bei der prophylaktischen Langzeitbehandlung von Lithium kein bleibender Schaden zu befürchten. Es wurden von den verschiedensten Autoren nach Absetzen des Lithiums keine bleibenden Symptome beobachtet, auch nicht solche, die längere Zeit persistieren. Besonders D e g k - w i t z und Mitarbeiter (1976) führten Untersuchungen an 856 Patienten durch, die bis zu 6 Jahre Lithiumsalz erhalten hatten. Es zeigte sich bei diesen Patienten, daß ca. 2/3 davon zusätzlich Neuro- oder Thymoleptika erhielten. D e g k w i t z und Mitarbeiter (1976) fanden nun, daß Nebenwirkungen, vor allem der Tremor, bei den Fällen, die zusätzliche Medikation erhielten, fast doppelt so häufig auftraten.

Diese Untersuchungen wurden durch frühere Ergebnisse von S v e s t k a und Mitarbeitern (1970) bekräftigt, die 91 Patienten (17 Männer und 74 Frauen) im mittleren Alter von 40,5 Jahren untersuchten. Alle diese Patienten wurden wegen Schizophrenie oder manisch-depressiver Psychose mit Lithium behandelt. S v e s t k a und Mitarbeiter (1970) fanden bei ca. 54 % einen leichten feinschlägigen Tremor bei einem

mittleren Lithiumserumniveau von 0,71 mVal/l. 80 % der Patienten erhielten zusätzlich kleine Dosen Neuro- und Thymoleptika.

Es stellte sich heraus, daß im Vergleich zu einfach behandelten Patienten bei dieser Gruppe Nebenerscheinungen wesentlich häufiger auftraten. V i n a r o w a und U l l i n g (1972) fanden ein ähnliches Ergebnis. Sie sahen bei einem Patienten schwere neurotoxische Symptome mit unkontrollierbarem Tremor bei einem Lithiumserumniveau von 0,49 mVal/l und einer täglichen Lithiumdosis von 900 mg. Dieser Patient hatte ebenfalls mehrere Wochen zuvor wegen prodromaler manischer Erscheinungen ein Neuroleptikum (Octoclothepein 25 mg/die für 3 Wochen) erhalten. Nach Auftreten der Nebenerscheinungen wurde die Dosis des Neuroleptikums auf 10 mg verringert und Triiodthyronin hinzugegeben. Die Symptome und der Tremor verschwanden daraufhin innerhalb von 3 Tagen, ohne daß die Lithiumdosis geändert wurde. Es geht ganz klar aus diesem Ergebnis hervor, daß Neuroleptika die Nebenwirkungen von Lithium induzieren oder verstärken.

Eine ähnliche Erfahrung machten V i n a r o w a und Mitarbeiter (1972) auch mit Antidepressiva.

Es handelte sich hier um eine 58-jährige Patientin mit schwerem Tremor. Diese Patientin nahm eine Kombination von Lithium und Nortriptylin. Nach Absetzen von Nortriptylin verschwand der Tremor rasch. Dies zeigt, daß der Tremor der Kombination beider Medikamente zuzuschreiben ist. D e g k w i t z und Mitarbeiter (1976) kamen zu dem Schluß, daß bei Einhaltung eines gewissen Lithiumserumspiegels, wie schon oben erwähnt, und dem Weglassen der Psycholeptika die Häufigkeit der Nebenwirkungen um 60 - 70 % gesenkt werden könne.

Wie bereits oben berichtet, ist die Behandlung des Tremors in den meisten Fällen nicht notwendig, da der leichte Tremor

nicht als besonders störend empfunden wird. Wenn nun der Handtremor von dem Patienten als Belästigung angegeben wird, so ist es nach S c h o u (1974) möglich, ihn durch folgende Maßnahmen zu beeinflussen.

- 1.) Überprüfung, ob die Lithiumdosis etwas reduziert werden kann (Beachtung von Kombinationsbehandlungen mit Neuro- oder Thymoleptika)
- 2.) Kleinere Morgen- bzw. Tagesdosen bei einer hohen Abenddosis, weil der Tremor nachts im Schlaf nicht in das Bewußtsein des Patienten dringt.
- 3.) Vermeidung von Spikes durch starke Einzeldosen und Anwendung von Retardpräparaten.
- 4.) Anwendung von Betarezeptorenblockern.

Die einfachste Therapie liegt wohl in der Reduzierung der Lithiumtagesdosis und somit in der Verringerung des Lithiumserumniveaus. Es zeigt sich hierbei jedoch häufig, daß die Nebenerscheinungen zwar gebessert werden, aber nicht vollständig verschwinden. Weiter besteht bei einer zu starken Absenkung des Lithiumserumspiegels die Gefahr eines Wiederaufflackerns der Grundkrankheit.

Wie an vorigen Beispielen gezeigt, ist es in jedem Fall ratsam, die Kombinationsbehandlung mit Neuro- oder Thymoleptika zu überprüfen und nach Möglichkeit die zusätzliche Medikation abubrechen, was ja in sehr vielen Fällen zur Besserung oder zum völligen Verschwinden der Nebenerscheinungen führt. Ein völliges Absetzen der Lithiumbehandlung und damit ein Senken des Lithiumserumspiegels auf 0 ist nur bei wirklichen Intoxikationen angezeigt.

Die Lithiumdauerbehandlung wird heute weitgehend mit Retardpräparaten durchgeführt, um die großen Serumspiegelschwankungen, die für das Entstehen von Nebenwirkungen mitverantwortlich gemacht werden können, zu vermeiden. Kurzzeitpräparate

werden oft nur zur initialen Einstellung verwendet.

So beschrieben H a w k i n s und Mitarbeiter (1969) einen Fall mit tödlichem Ausgang bei einem Patienten mit raschem steilem Lithiumserumanstieg.

Es handelte sich um einen 57-jährigen Mann mit einer Manie, die sich auf andere Medikamente resistent zeigte. Er wurde auf eine Lithiumdosis von 1600 mg/die gesetzt und bereits 6 Tage nach Beginn zeigten sich toxische Erscheinungen mit starkem Tremor. Das Lithiumniveau betrug zu diesem Zeitpunkt 3,17 mVal/l - es lag also bereits weit im toxischen Bereich - und stieg auf 3,7 mVal/l. Lithium wurde sofort abgesetzt, aber ein paar Tage später entwickelte sich hohes Fieber und der Patient starb im Coma. Hierbei dürfte der Tremor als Prodromalzeichen einer starken beginnenden Intoxikation zu sehen sein, die sicherlich durch die schnell ansteigenden Spitzenwerte im Lithiumserumspiegel ausgelöst wurden.

Um eben diese kurzfristigen Spitzen im Lithiumserumniveau zu vermeiden, die nach S c h o u (1968) für das Auftreten von Nebenwirkungen mit oder alleine verantwortlich sind, wurden Lithiumpräparate entwickelt, die Lithium im Körper verzögert freigeben. Man erreicht damit eine Verlängerung des Dosisintervalles und eine konstantere Lithiumkonzentration im Blut und Gewebe.

Um diesen Beweis zu erbringen, führten M a t u s s e k und H e s s l i n g (1971) Vergleichsversuche mit dem Kurzzeitpräparat Quilonum (Lithiumazetat) und dem Depotpräparat Lithium Duriles (Lithiumsulfat) durch.

Es handelte sich bei dieser Versuchsreihe um Patienten mit Lithium-Tremor, die bereits von 2 Monaten bis zu 1 Jahr mit Lithiumazetat behandelt wurden. Sie wurden mit Lithiumsulfat weiterbehandelt und auf den gleichen Lithiumserumspiegel wie vorher eingestellt. Die Lithiumserumwerte lagen dabei zwischen 0,6 und 1,0 mVal/l. Die Tremormessungen wurden hierbei mit einem Tremometer (eine vertikal

stehende Lochplatte mit zunehmender Lochgröße von 0,9 - 10 mm) durchgeführt.

Hierbei mußte jeder Patient seine eingeführte Nadel (0,4 mm Durchmesser) für 15 Sec. in das jeweilige Loch halten. Der Patient hatte mit anliegendem Oberarm die Nadel in dem jeweiligen Loch zu zentrieren. Jede Randberührung löste einen Zählimpuls aus. Man begann mit dem kleinsten Loch und hörte erst auf, wenn in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Löchern keine Kontakte mehr registriert wurden. Diese Versuche wurden von jedem Patienten 3 x wiederholt. Nach Umsetzen der Therapie auf Lithium Duriles und Einstellen des alten Lithiumserumspiegels wurden diese Versuche in gleicher Weise wieder durchgeführt. Bei der Befragung der Patienten gaben 9 an, einen geringeren Tremor unter Lithium Duriles zu verspüren, mit dem Tremometer wurde sogar bei 14 Patienten eine deutliche Besserung registriert und nur bei einem Patienten eine deutliche Zunahme des Tremors gefunden. (Siehe Tabelle 2, S. 21).

Als Ergebnis kann man nach dieser Versuchsreihe feststellen, daß Nebenwirkungen allgemein und Tremor im besonderen beim Wechsel von Kurzzeit- zu Langzeitpräparaten signifikant abnehmen.

Wie schon oben beschrieben, ist es nicht immer möglich, die Lithiumdosis zu verringern oder Lithium abzusetzen, wenn Tremor als ausgeprägter Nebeneffekt auftritt.

J a r r e t und Mitarbeiter (1975) stellten heraus, daß ca. 10 % der Patienten mit Lithiumtremor diesen als sehr störend empfanden und er als eine ernsthafte Belästigung dargestellt wurde.

Tabelle 2

Tremor- und KLT-Werte unter Quilonum^R und Lithium-Duriles^R

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz p =
Tremometer:																		
Quilonum ^R	166	138	165	97	89	114	146	106	146	48	74	-	24	61	-	105,7 ±	45,5	0,01
Duriles ^R	89	67	109	69	39	62	51	139	43	30	50	-	9	27	-	60,3 ±	35,5	
KLT:																		
Quilonum ^R	100 %															100	0,001	
Duriles ^R	142	138	138	135	152	140	134	110	175	155	148	130	135	135	135	140,8 ±		14,1

Tremometer: Es ist die Quersumme der Mittelwerte aus drei Versuchen, angegeben pro Patient und Lochplatte.
 KLT: Das Testergebnis unter Quilonum^R wurde gleich 100% gesetzt und danach die prozentuale Zunahme unter Lithium-Duriles^R berechnet.

Seit neuerer Zeit hat man nun zahlreiche Versuche durchgeführt, den Lithiumtremor mit Betablockern zu bekämpfen.

Bereits P a k k e n b e r g (1972) berichtete gute Erfolge mit Propranolol bei der Behandlung des essentiellen Tremors. Da der Tremor, den man während der Lithiumbehandlung sieht, dem essentiellen Tremor ähnelt, wurden schon seit einiger Zeit Versuche mit Propranolol durchgeführt.

Der physiologische Grundgedanke, der zur Einführung der Betarezeptorenblocker in die Behandlung des Tremors führte, war, daß Angst und emotionale Erregung zu einer Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark führen und Tremor durch Infusionen von Adrenalin oder Gaben von Betarezeptorenstimulantien verstärkt wird. Vermutlich kommt es dabei zu einer Steigerung des physiologischen Tremors. Betarezeptorenblocker greifen in das adrenerge System ein, indem sie die adrenergen Betarezeptoren hemmen.

Über den Mechanismus der Beeinflussung des Lithiumtremors durch die Betarezeptorenblocker ist man sich heute noch nicht ganz im klaren. F l o r u und Mitarbeiter (1974) versuchten, den Angriffspunkt der Wirkungsinterferenz zwischen den Betablockern und Lithium zu finden und stellen hier einige Hypothesen auf.

Lithium hemmt das Membranpotential und interferiert mit dem Kalium-Natriumaustausch an der Membran. Auf dieses Phänomen nimmt ein Betablocker wie Pindolol jedoch keinen Einfluß. Lithium hemmt sowohl die Freisetzung des ACh als auch dessen Wirkung auf die Synapsen. Dadurch könnte die Erregbarkeit der Vorderhornzellen herabgesetzt werden und die Eigenfrequenz des spinalen Schaltneuronenapparates der reziproken Innervation durch Integrationsstörungen zum Ausdruck kommen. Dies ist für jeden nicht zentral bedingten

Tremor verantwortlich. Noradrenalin fördert postsynaptisch diesen Reflexmechanismus. Betablocker hemmen definitionsgemäß β -sympatikomimetische Effekte von Noradrenalin, so daß hier ein spezifischer Interferenzpunkt zwischen Lithium und der β -Blockade liegen könnte. Allerdings könnte dieser Mechanismus im Hinblick auf die Tremorhemmungswirkung von Practolol keine größere Rolle spielen.

Damit würde der Blick auf die peripheren Angriffspunkte der Betablocker gerichtet. Lithium wirkt insulinartig, aktiviert die Muskelglykolyse und damit die Laktatproduktion. Es wäre denkbar, daß durch eine direkte chemische Bindung des Kaliums oder eine komplexe Bindung durch die Laktation die neuromuskuläre Erregbarkeit zunimmt. Betablocker hemmen die adrenerge Glykolyse und könnten auf diese Weise Lithium antagosieren. Ein Schlüsselexperiment haben möglicherweise, wie F l o r u und Mitarbeiter (1974) berichten, M a r s d e n und O w e n geliefert, die bei adrenalinbedingtem Tremor Erfolge durch intraarterielle Zufuhr kleiner Dosen von Betablockern erzielen konnten. Welche spezifische biochemische Intervention hier eine Rolle spielt, läßt sich nicht messen. Immerhin beweist dieses Experiment, daß Adrenalin peripher mehr oder weniger ausgeprägt eine Adjuvansrolle in der Tremorgenese unter Lithium spielen könnte, die sich durch Betablockade ausschalten läßt. Man könnte hier von einer permissiven Wirkung des Adrenalin sprechen, und so wenig wie diese permissive Wirkung eine konstante Größe darstellen dürfte, so wenig dürfte sich die Betablockade in jedem Einzelfall als wirkungsvoll erweisen. Das mag die gelegentlichen Versager erklären. Die im Verlauf einer längeren Therapie mit Lithium gelegentlich zu beobachtende Abschwächung der protektiven Wirkung von Betablockern könnte ebenfalls auf einem wechselnden peripheren Sympatikonotus beruhen. Abbildung 2 zeigt die möglichen Interferenzmechanismen zwischen Lithium und β -Blocker auf.

Abbildung 2

Mögliche Interferenzmechanismen zwischen Lithium und β -Blockern in der Entstehung und Hemmung des Tremors.

Vorderhorn ACh-Wirkung auf Synapsen gehemmt	ZNS-Neuronen Verstärkung des prä-synaptischen NA-Abbaus	Lithium	Insulinartige Wirkung
Erregbarkeit der Vorderhornzellen herabgesetzt	Verminderung der NA-Freisetzung	Erhöhung des intraneuronalen NA	Erhöhung der Muskelglykogenolyse
Eigenfrequenz der spinalen Schaltneuronapparate der reziproken Innervation (10 C/sec) durch Integrationsstörung	Erhöhung der NA-Speicherung und des Umsatzes	Erhöhung der NA-Aufnahme der Synaptosomen	Erhöhung des Laktats und Pyruvats im Muskel (ermüdungsähnlich)
	(Marsden: lokale adrenergische Gewebswirkung trotz cAMP-Blockierung)		
	Tremor		
	tremorhemmende Wirkung		
Evtl. spezifische Wirkung auf periphere Rezeptoren, die für den Tremor verantwortlich sind	Herabsetzung der NA-Aufnahme im Synaptosom	Symathikolytische Wirkung auf evtl. vorhandene β -Rezeptoren im quergestreiften Muskel	Insulinantagonistische Wirkung
	β -Rezeptorenblocker		Hemmung der Muskelglykogenolyse

Schon seit längerer Zeit führten K i r k , B a a s t r u p und S c h o u (1973) Versuche mit Propranolol durch. Sie gaben Patienten, die sich durch den Tremor belästigt fühlten, Propranolol in täglichen Dosen von 30 - 80 mg und fanden, daß der Tremor gewöhnlich soweit abnahm, daß er nicht mehr störend wirkte. Völlig verschwand der Tremor jedoch bei diesen Versuchen nicht.

G o l d n e y und Mitarbeiter (1975) beschrieben das völlige Verschwinden eines starken Tremors bei einer 71-jährigen Frau. Sie wurde mit Propranolol 3 x täglich in einer Dosis von jeweils 10 mg behandelt und innerhalb einer Woche verschwand der Tremor vollständig. Die Lithiumserumwerte lagen dabei zwischen 0,6 und 0,9 mVal/l.

Um größere Genauigkeit zu erzielen, führten K i r k , B a a s t r u p und S h o u (1973) einen Einzelblind-Kreuzversuch mit Propranolol (30 - 80 mg/die) und Placebo an 10 Tremorpatienten für 2 Wochen lang durch (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Ansprechbarkeit von Patienten mit durch Lithium verursachten Tremor auf Propranolol oder Placebogaben.

Zahl der Patienten	Periode 1		Periode 2	
	Propranolol	Placebo	Propranolol	Placebo
1	+	-	-	-
2	+	-	+	-
3	+	-	-	-
4	+	-	+	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	+	-	+	-
8	+	-	-	-
9	+	-	+	-
10	+	-	+	-

Man teilte den Tremor dabei in 4 Stufen der Intensität ein:

- 1.) Sehr beschwerlich.
- 2.) Ziemlich beschwerlich.
- 3.) Bemerkbar aber nicht beschwerlich.
- 4.) Fehlen von Tremor.

Bei diesen Versuchsreihen fanden K i r k und Mitarbeiter (1973), daß Propranolol die Tremorintensität von Stufe 1 oder 2 zu Stufe 3 (10 Perioden) oder 4 (3 Perioden) verminderte.

Während der Perioden mit gleichen Gaben von Propranolol und Placebo fand man Stufe 2 (1 Periode) und Stufe 3 (6 Perioden). Sie stellten fest, daß bei manchen Patienten die tägliche Einnahme von Propranolol notwendig ist. Sie fanden aber auch, daß Propranolol bereits innerhalb einer halben bis 1 Stunden wirkt. Daher sollten Patienten, die nur gelegentlich von Tremor geplagt werden, auf eine regelmäßige Einnahme verzichten.

Ebenso verzeichnete K ö n i g (1975) gute Erfolge mit Propranolol in der Tremorbehandlung.

Lediglich von J a r r e t und Mitarbeitern (1975) wurde bei einem Versuch an 2 Patienten, den Tremor mit Propranolol zu behandeln, beide Male ein Mißerfolg gemeldet, der aber auf den weiter oben angeführten Gründen beruhen könnte.

Nach K i r k und Mitarbeiter (1973) sind bei der Behandlung mit Propranolol keine Nebenwirkungen zu erwarten, was aber nicht ganz richtig ist. Es zeigen sich bei ca. 15 % Nebenwirkungen, die aber reversibel sind.

Indikationen, die gegen eine Anwendung von Propranolol sprechen, sind nach K ö n i g (1975):

Manifeste Herzinsuffizienz

bradykarde Herzrhythmusstörungen

Hypotonie

Bronchialasthma und obstruktive Erkrankungen der Atemwege

Narkosen mit Äther und Chloroform.

Vorsicht ist auch bei Blutzuckerschwankungen sowie gleichzeitiger Rauwolfia-Medikation geboten.

Um eine Einschränkung in den Kontraindikationen machen zu können, führte man in jüngster Zeit Versuche mit selektiven Betablockern durch.

So experimentierten F l o r u und Mitarbeiter (1974) mit Pindolol und Practolol. Sowohl Propranolol als auch Pindolol und Practolol besitzen neben der sympatikolytischen auch eine sekundäre sympatikomimetische Wirkung, die sogenannte "intrinsic activity".

Ansonsten haben diese 3 Betablocker zum Teil selektive Angriffspunkte.

- 1.) Propranolol weist außer universell betablockierenden Eigenschaften auch chinidinartige und kalziumantagonistische Qualitäten auf.
- 2.) Pindolol hat die größte betablockierende Aktivität und zwar ohne begleitende chinidinartige beziehungsweise membranstabilisierende Eigenschaften. Auch die "intrinsic activity" ist bei Pindolol am größten, jedoch insgesamt unbedeutend.
- 3.) Practolol kann die Blutliquorschranke nicht passieren.

F l o r u und Mitarbeiter (1974) führten nun an 20 Patienten mit lithiumbedingtem Tremor Versuche mit Pindolol und Practolol durch.

Bei den Tremormessungen wurde dabei der Schreibtest von

H a a s e und der Handdominanztest von S t e i n -
g r u b e r - L i e n e r t angewendet. Das Ergebnis
zeigte besonders bei Pindolol gute Erfolge. (siehe auch
Tabelle 4, S. 29)

Es wurden insgesamt bei mehr als 2/3 der Fälle sehr gute
oder gute Resultate erzielt. Man fand jedoch auch ein ge-
wisses Maß an Gewöhnungseffekten für diese Medikamente,
welche die Behandlung aber kaum beeinträchtigten. Wie das
Ergebnis zeigt, besitzt Pindolol eine größere und konstan-
tere Wirkung als Practolol.

Tabelle 4

Wirkung von Pindolol und Practolol auf den Tremor; n = Anzahl der Patienten; in der letzten Spalte zeigt der Pfeil die Verbesserung der Therapie nach dem Umsetzen auf Pindolol an.

Gesamtergebnisse	Medikation		Medikation	
	Pindolol (n = 10)	Practolol (n = 4)	Practolol + Pindolol (n = 6)	
sehr gut	6	2	2	= 10
gut	2	1	2	= 6
befriedigend	1	1	3	= 3
kein	1		1	= 1

Lithium-Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem

Zu früheren Zeiten der Lithium-Therapie wurde angenommen, daß Symptome des zentralen Nervensystems nur bei starker Lithiumvergiftung auftreten.

So fanden S c h o u und Mitarbeiter (1968) bei der voll entwickelten Lithiumvergiftung schwere, sich hinziehende Bewußtseinsstörungen. Sie fanden Patienten mit völliger Bewußtlosigkeit, die sich dennoch auf einen Nadelstich hin bewegten.

Einige Patienten reagierten auf Ansprechen nur mit Grunzlauten oder kurzen, unzusammenhängenden Antworten.

Ataxie, verwaschene Sprache, Tremor extrapyramidalen Art, tonische Muskelzuckungen mit Streckkrämpfen und epileptiforme Anfälle wurden beobachtet.

Bei einem Fall fanden S c h o u und A m d i s e n (1968) auch eine vorübergehende Facialisparese.

Lateralabweichungen der Augen, Seitrotation des Kopfes und einseitige Plantar extensor Reflexe wurden häufig gesehen. Auch vorübergehende Nackensteifheit als Zeichen einer meningealen Mitbeteiligung wurden gefunden.

Die Lithiumvergiftungen entwickelten sich sogar bis hin zum ausgeprägten epileptischen Anfall.

S c h o u und Mitarbeiter (1968) fanden, daß diese Symptome gewöhnlich nicht isoliert auftraten, sondern von anderen toxischen Reaktionen begleitet waren. Sie vermuteten damals eine Intoxikation durch Lithium bei überhöhter Dosis und demzufolge einem Lithiumserumniveau, das im toxischen Bereich (also über 2,0 mVal/l) lag. In jüngerer Zeit beschrieben aber viele Autoren Hirn-Syndrome, die denen von S c h o u und Mitarbeitern (1968) beschriebenen gleichen und auf eine Lithium-Behandlung zurückzuführen sind. Sie traten bei normalen Lithiumdosen und einem Lithiumserum-

niveau auf, das durchaus im therapeutischen Bereich liegt.

F a h n (1974) stellte mögliche Nebenwirkungen des Lithiums auf das zentrale Nervensystem zusammen:

Verwaschene Aussprache

Sehstörungen (verschwommene Konturen)

Schwäche

Tremor

Schläfrigkeit

Verwirrtheit

Diese Aufstellung wurde auch von K l e i n e r t (1974) übernommen.

Es wird sich im Verlauf dieses Berichts zeigen, daß gerade in jüngster Zeit sehr viele weitere extrapyramidale Symptome durch Lithium, besonders während der Dauerbehandlung aufgetreten sind. In der Regel, wie schon oben erwähnt, treten diese Symptome nicht isoliert auf. Es wurden aber auch einige solche Fälle beschrieben.

So berichteten S o l o m o n und V i c k e r s (1975) von einem Patienten, der bei einem durchschnittlichen Lithiumserumniveau von 1,0 mVal/l als einziges Symptom eine Dysarthrie entwickelte. Es handelte sich dabei um einen 70-jährigen Mann, der eine tägliche Lithiumdosis von 800 - 1200 mg erhielt.

Außer Lithium wurde keine weitere Medikation genommen.

Es war schon früher berichtet worden, daß der Patient, sobald das Lithiumniveau 1,0 mVal/l überstieg, eine verlangsamte Sprache bekam, die umso stärker ausgeprägt wurde, je höher der Lithiumspiegel im Blut anstieg.

Bei Patienten mit einer Dysarthrie ist die Sprache stark verzögert und undeutlich. Silben klingen wie "sh" und Zungenrollen wird durch labiales Lispeln ersetzt.

Dieser Patient sprach z.B. sorry wie showy aus.

Dieser Zustand ähnelt einer leichten Alkoholintoxikation, die mit ähnlichen Sprachschwierigkeiten einhergeht.

S o l o m o n und Mitarbeiter (1975) fanden dabei einen direkten Zusammenhang zwischen der Schwere der Dysarthrie und dem Lithiumserumniveau, denn die schleppende Sprache besserte sich jeweils bei Abnahme des Spiegels und verschwand schließlich vollständig, wenn ein bestimmtes Lithiumserumniveau (bei diesem Patienten unter 1,0 mVal/l) erreicht wurde.

Dysarthrie stellt dabei nach S o l o m o n und Mitarbeiter (1975) keine Kontraindikation gegen die Lithiumtherapie dar; sie bedeutet lediglich eine Vorstufe zur Intoxikation.

Dysarthrie wurde auch von M e l i a (1970) und E d g e l l und Mitarbeiter (1970) beschrieben.

So berichtet M e l i a (1970) über eine 75-jährige Frau, die täglich 1000 mg Lithiumcarbonat bei einem Lithiumserumniveau von 1,06 mVal/l erhielt. Sie entwickelte dabei eine schleppende Sprache, Ataxie und Stupor.

Nach Absetzen der Lithium Therapie verschwanden diese Symptome wieder vollständig.

E d g e l l und Mitarbeiter (1970) beschrieben eine 68-jährige Frau, die 300 mg Lithium 3 x täglich bei einem Lithiumserumniveau von 0,88 mVal/l bekam. Auch sie entwickelte eine Dysarthrie, die völlig reversibel war.

Bei dieser Patientin wurde jedoch eine Kombinationsbehandlung mit anderen Medikamenten, die sie wegen Hypothyreoidismus, Diabetes mellitus und essentieller Hypotonie erhielt, festgestellt.

Ein ähnlicher Fall, bei dem ein Patient während einer Kombinationsbehandlung Dysarthrie entwickelte, wurde auch von T h o m a s . (1974) beschrieben.

E d g e l l und Mitarbeiter (1970) nehmen nun an, daß die Kombinationsbehandlung oder die Grundkrankheit selbst bei niedrigem Lithiumserumniveau diese Nebenerscheinungen ausgelöst hat.

Dies wird von G e r s h o n und S h o p s i n (1973) bestätigt, die schon auf eine veränderte Toleranzschwelle für andere Medikamente zusammen mit Lithium hingewiesen haben.

B l e i w e i s s (1970) beschrieb einen ganz analogen Fall, bei dem ebenfalls Hypothyreodismus und Diabetes mellitus als Grundkrankheit vorhanden waren und zusätzlich therapiert wurden.

Auch hier bekam der Patient bei einem Lithiumserumniveau von 1,62 mVal/l (Spitzenwert) eine schleppende Sprache, wurde ataktisch und sein Bewußtseinsniveau verringerte sich progressiv bis zum Stumpfsinn. Nach Absetzen der Lithiumtherapie verschwanden die extrapyramidalen Anzeichen sofort. Gerade der von B l e i w e i s s (1970) beschriebene Fall zeigt erneut deutlich, daß extrapyramidale Symptome selten isoliert auftreten. Sie sind fast immer mit anderen toxischen Erscheinungsbildern gekoppelt. Eine Erklärung für das Auftreten von Nebeneffekten mag die initiale hohe Lithiumdosis in den ersten Tagen darstellen.

Wie schon S c h o u (1969) berichtete, verteilt sich Lithium im Körper nicht gleichmäßig. Das Gehirn ist unter anderem bevorzugter Niederschlagspunkt dieses Ions. Es ist nun denkbar, daß Lithium in den Organen, in denen es anfangs angereichert wird, über Membranänderungen zu Funktionsstörungen führt.

Auch A g u l n i k und Mitarbeiter (1972) glauben, daß zu Beginn der Lithiumtherapie das Lithiumserumniveau nicht das totale Lithiumniveau des Körpers widerspiegelt. Man

weiß ja, daß oral verabreichtes Lithium sehr rasch und fast vollständig im Magen-Darm-Kanal resorbiert wird und sein Serumspiegel daher kurzfristig auf einen Maximalwert ansteigt.

A g u l n i k, D i m a s c i o und M o o r e (1972) beschrieben 3 Fälle eines frühen organischen Hirnsyndroms bei niederen Lithiumserumspiegeln.

Besonders gut herausgestellt wird dies am Beispiel eines 29jährigen Mannes, der wegen einer manisch-depressiven Psychose mit Lithiumcarbonat behandelt wurde. Man begann mit einer Dosis von 0,75 g täglich und erhöhte sie rasch bis auf 2,5 g/die. Das Lithiumserumniveau stieg auf 0,9 mVal/l.

Etwa eine Woche später traten Anorexie, Diarrhoe und Tremor auf. Die Gedankengänge wurden unzusammenhängend, der Gedankeninhalt bizarr und voller antiquierter Vorstellungen. Die motorische Aktivität verringerte sich merklich mit Perioden von Hypersomnolenz. Der Patient war retardiert und zeigte einen progressiven Verfall der Persönlichkeit. Er entfaltete Wunschvorstellungen und war total desorientiert in Bezug auf Zeit, Ort und Person. Keine Bewußtseinsstrübung wurde bemerkt, obwohl das Krankheitsbild ansonsten dem des akuten Deliriums ähnelte.

Das Lithium wurde auf 2,0 g/die reduziert, wobei das höchste Lithiumserumniveau 1,15 mVal/l betrug.

Nach 3 Wochen wurde der Patient paranoid und bekam akustische und visuelle Halluzinationen.

Die Lithiumdosis wurde weiter reduziert und zusätzlich Chloropromazin gegeben. Ein paar Tage später trat daraufhin eine dramatische klinische Besserung ein, der Patient war wieder völlig orientiert und reagierte normal.

Ähnlich verhielt es sich beim 2. Fall. Auch hier überstieg das Lithiumserumniveau nicht den therapeutischen Bereich (1,25 mVal/l), als die Lithiumdosis rasch bis auf 3,0 g/die erhöht wurde. Die Symptomatik war annähernd wie bei dem zuvor beschriebenen Patienten. Auch hier trat keine Bewußtseinsstrübung auf und die toxischen Symptome verschwanden rasch wieder nach dem Absetzen der Lithiumtherapie.

Kongruent zu diesen beiden Fällen verlief der 3. Fall, sowohl in seiner Symptomatik, als in seinem Verlauf. Im Vordergrund standen wiederum die bizarren, unzusammenhängenden Gedankengänge, die Desorientierung und die Halluzinationen. Nach Senken der Lithiumdosis und Zugabe von Chlorpromazin verschwanden die Symptome sofort.

Bei allen 3 von A g u l n i k und Mitarbeitern (1972) beschriebenen Fällen traten rasch Symptome ausgehend vom zentralen Nervensystem auf. Keiner der Patienten erhielt eine zusätzliche Medikation und bei keinem der Patienten wurden früher hirnorganische Schädigungen festgestellt, die als Prädisposition für das Auftreten der Intoxikation dienen könnten.

A g u l n i k und Mitarbeiter (1972) glauben das Auftreten dieser Nebenerscheinungen in der anfänglich rasch ansteigenden hohen Lithiumdosis zu sehen mit den unterschiedlichen Verteilungsraten im menschlichen Körper.

Man nimmt auch gewisse Speicherfunktionen für das Lithium bei manischen Patienten an.

So bemerkten T r a u t n e r und Mitarbeiter (1955) die Fähigkeit manischer Patienten, hohe Dosen von Lithium zu tolerieren und zurückzuhalten, bis eine Remission der manischen Symptome eintritt.

Diese Aussagen wurden von G r e e n s p a n und Mit-

arbeiter (1968) bekräftigt. Sie schlossen, daß akut manische Patienten Lithiumionen in intrazellulärem Wasser von gewissen Geweben speichern.

Dies würde auch als Erklärung dafür dienen, daß schon bei geringem Lithiumserumniveau toxische Erscheinungen auftreten können.

Ähnliche Fälle wurden von J o h n s o n und Mitarbeiter (1968), M a y f i e l d und B r o w n (1966) beschrieben.

Die schnelle hohe Anfangsdosis in Zusammenhang mit der ungleichmäßigen Verteilung des Lithiums im Körper und der Speicherfunktion mag ein nicht zu übersehender Punkt sein, der das Auftreten von Intoxikationen bei niedrigem Lithiumserumniveau begründet.

Manche Autoren messen auch der Disposition des einzelnen Patienten große Bedeutung für das Auftreten von Nebenerscheinungen, insbesondere von Hirnsyndromen, zu.

So vermuten R i f k i n und Mitarbeiter (1973) aufgrund ihrer Untersuchungen bei Patienten, daß man zerebrale Schwäche für die ungewöhnliche Sensitivität verantwortlich machen kann. Sie untersuchten 3 Patienten, die Lithium und Chlorpromazin erhielten.

Bereits nach einer Woche wurden sie psychotisch, die Sprache wurde irrelevant oder unzusammenhängend. Akustische und visuelle Halluzinationen traten auf; die Patienten erschienen allgemein verwirrt.

Nach Absetzen des Lithiums verschwanden die Symptome innerhalb von 48 Stunden vollständig.

Da nun die Verabreichung von Chlorpromazin nicht mit dem Auftreten der toxischen Erscheinungen in Verbindung gebracht werden kann und auch die Dosierung langsam erfolgte, wobei das Lithiumserumniveau immer normal blieb, muß man hier wohl speziell an eine überaus große Sensitivität für Lithium denken.

R i f k i n und Mitarbeiter (1975) mutmaßten ja bei allen 3 Patienten schon vor Beginn der Lithiumbehandlung gewisse Anzeichen einer zerebralen Schwäche.

G i r k e und Mitarbeiter (1971) und M o d e s t i n (1972) fanden bei ihren Patienten ebenfalls zerebrale Veränderungen (z.B. zerebrale Durchblutungsstörungen oder corticale Atrophie) und sahen diese als prädisponierende Momente an.

Ebenfalls einen Fall, der von Autoren der ungewöhnlichen Empfindlichkeit für das Lithium zugeteilt wird, beschrieben D e m e r s und Mitarbeiter (1970).

Sie fanden bei einer Patientin, einer 22-jährigen Frau, einen Grand Mal Anfall.

Schon früher wurden vereinzelt Grand Mal Anfälle als eine Komplikation der Lithiumtherapie beschrieben. Gewöhnlich tritt dieser aber nur bei Lithiumintoxikationen mit einem Lithiumserumniveau im toxischen Bereich auf. D e m e r s und Mitarbeiter (1970) bemerkten nun den Anfall bei dieser Patientin bei einem Lithiumserumniveau von 0,78 mVal/l und einer Dosis von 300 mg Lithium 3 x täglich.

Dieser Anfall trat 4 Tage nach Beginn der Lithiumbehandlung mit Bewußtlosigkeit, tonisch-klonischen Zuckungen, Zungenbiß und Harninkontinenz auf.

Bei Voruntersuchungen waren außer einem leicht erniedrigten Kalzium (8,8 mg/100 ml) keine pathologischen Befunde zu erheben gewesen.

Auch nach dem Anfall fanden sich keine krankhaften Werte. Es ist vielleicht von Interesse, daß die Patientin fieberhafte Anfälle in ihrer Kindheit und vor 7 Jahren eine vorübergehende Schwäche der Extremitäten hatte, die man als Guillain-Barre Krankheit diagnostizierte.

Wodurch der Anfall ausgelöst wurde, ist nicht bekannt. Die nur mäßig erniedrigten Kalziumwerte dürften dazu nicht ausgereicht haben. Andere Medikation wurde nicht gegeben.

Nach Ansicht der Autoren dürfte die individuelle Anfallsneigung hier eine große Rolle spielen. Möglicherweise besteht auch eine übergroße Empfindlichkeit, die auf die früheren Krankheiten zurückzuführen ist.

Auch W a g n e r und Mitarbeiter (1973) stellten den Fall einer Lithiumnebenwirkung heraus, der möglicherweise auf die besondere Disposition des Patienten zurückzuführen ist.

Es handelte sich hierbei um einen Patienten, der früher mit Neuroleptika behandelt wurde und nun Lithium erhielt. Er entwickelte innerhalb von Stunden das lebensbedrohende Bild einer zentralnervösen Dekompensation.

Rigor, Schweißausbrüche und Blutdruckanstieg traten auf. Der Patient lag zuerst zusammengekrümmt im Bett, dann stellte sich ein tonischer Streckkrampf der Extremitäten ein. Der Patient schnappte nach Luft, blieb aber ansprechbar.

Dieser Zustand gleicht den Bildern, wie sie S c h o u und Mitarbeiter (1968) schon bei schweren Lithiumvergiftungen beschrieben hatten. Bei diesem Patienten aber lag ein Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich vor.

Da der Blutdruck besonders auch im diastolischen Wert anstieg, ist sicherlich auch eine nephrogene Beteiligung vorhanden gewesen.

Die Autoren vermuten nun aufgrund des Fehlens anderer auslösender Faktoren eine bestimmte Disposition bei dem Patienten.

Übersehen werden darf allerdings nicht, daß der Patient früher Neuroleptika erhielt.

Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß die Kombinationsbehandlung von Lithium mit Neuroleptika die Anzahl der von

Lithium verursachten Nebeneffekte stark erhöht. Gerade extrapyramidale Syndrome sind unter neuroleptischer Medikation sehr geläufig.

H e l m c h e n und Mitarbeiter (1971) stellten hinsichtlich der Pathogenese der zentralnervösen Dekompensation unter neuroleptischer Behandlung 2 Möglichkeiten zur Diskussion.

- 1.) Eine indirekte Beeinflussung des ZNS über eine blutdrucksenkende Wirkung (vor allem bei einer Intoxikation).
- 2.) Die Einwirkung der Neuroleptika auf den Metabolismus der zentralnervösen Strukturen.

Ob nun beim Lithium die gleichen Wirkungsmechanismen in Frage kommen, ist unklar. Man vermutet aber, daß der Wirkungsmechanismus verschieden ist.

Fest steht, daß die Kombinationsbehandlung die Nebeneffekte des Lithiums, insbesondere die extrapyramidalen Nebeneffekte, fördert.

So beschrieben H a n u s und B i l y (1972) den Fall einer Kombinationsbehandlung mit Neuroleptika, bei dem während der ganzen Dauer der Behandlung kein toxisches Lithiumserumniveau erreicht wurde.

Es erschienen dennoch 2 Jahre nach Beginn der Behandlung extrapyramidale Syndrome mit parkinsonartigem Tremor, Rhinolalie und Brechreiz.

Die Symptomatik verschwand nach dem Absetzen der Kombination rasch.

Dies läßt eindeutig den Schluß zu, daß die Kombination zwischen Lithium und der neuroleptischen Medikation der auslösende Faktor für das Auftreten der extrapyramidalen Symptome gewesen und dieses nicht allein der Langzeittherapie zuzuschreiben ist, die aber sicherlich einen gewissen Stimulus darstellt.

Auch mit Antidepressiva, angewendet im Verlauf einer Lithiumlangzeittherapie, fand man Nebenwirkungen vor allem extrapyramidalen Natur.

Von den Neuroleptika kennt man die Ausbildung extrapyramidalen Symptome, bei der antidepressiven Medikation gehören sie jedoch zu den Seltenheiten.

So bezeichnet A n g s t (1970) für Imipramin eine Häufigkeit von höchstens 1 - 2 %.

G a b r i e l und Mitarbeiter (1976) fanden jedoch, daß extrapyramidale Symptome bei einer Kombination von Lithium in einer Langzeittherapie und antidepressiver Medikation weit häufiger sind, als bei vergleichbarer Medikation ohne Lithiumlangzeittherapie.

Das bedeutet also, daß die Dauer der Lithiummedikation einen immer größeren Stimulus für das Auftreten von Nebeneffekten in der Kombinationsbehandlung darstellt.

Sie zeigen hier den Fall einer 46-jährigen Frau, die mit Lithium behandelt wurde (3 x 300 mg/die) und die zusätzlich Nortriptylin (zuerst 20 - 30 mg) und Procyclidin erhielt. Am 11. Tag nach Beginn der zusätzlichen Therapie kam es zur Ausprägung eines halbseitig-rechts betonten Parkinson Syndroms (die Frau war Linkshänderin) mit Rigor, Tremor, Akinese und verminderter Mitbewegung der Arme.

Nach Verringern und Absetzen der Nortriptylindosis und Erhöhen der Procyclidinmenge verschwanden diese Symptome wieder völlig.

Ein Jahr später wurde Nortriptylin erneut gegeben und es entstand wieder ein halbseitig-rechts betontes Parkinson Syndrom mit angedeutetem Zahnradphänomen. Die Symptomatik war diesmal allerdings schwächer ausgebildet und verschwand schließlich von allein, was auf einen gewissen Gewöhnungs- oder Ermüdungseffekt hindeuten kann.

G a b r i e l und Mitarbeiter (1976) sahen die Kombinationsbehandlung als Ursache an, da ein Effekt der Antidepressivagabe auf neuroleptikaabhängige extrapyramidale Syndrome nicht geläufig ist.

Das Auftreten solcher Symptome könnte durch die synergistische Wirkung von Lithium und Nortriptylin bei möglicherweise funktionell vorgeschädigtem Striatum erklärt werden. Aus zahlreichen vorhergegangenen Untersuchungen ist bewiesen, daß Parkinson Symptome bzw. Ausfallserscheinungen bei Tieren erst nach einer beträchtlichen funktionellen Behinderung der Dopaminneuronen auftreten. Dies bedeutet nun, daß das dopaminerge System im Striatum beträchtliche funktionelle Reserven besitzt und üblicherweise keine funktionelle Beeinträchtigung bei einer geringgradigen Verringerung der Funktion dieser Neuronen zu beobachten ist.

Die Autoren nehmen nun an, daß die schwach neuroleptischen Eigenschaften des Nortriptylin - und die schwach neuroleptischen Eigenschaften von Lithium bei einem Striatum, dessen Funktion durch die neuroleptische Vormedikation beeinträchtigt ist, gemeinsam zum Auftreten der Parkinson Symptome geführt haben könnten.

Ähnliche Erfahrungen mit der Kombinationsbehandlung von Neuroleptika und Antidepressiva machten auch B a l - d e s s a r i n i und Mitarbeiter (1970), die ebenfalls das Auftreten von extrapyramidalen Symptomen bei dieser Behandlung beschrieben.

Nach Untersuchungen von T h o m a s (1974) treten extrapyramidale Syndrome wie Dysarthrie, Nystagmus und Ataxie auch bei der Kombinationsbehandlung mit Phenytoin auf. Er beobachtete sogar einen Fall, der einen irreparablen Schaden nach sich zog (der Phenytoinserumspiegel betrug 36 µg/ml). Das Zusammenwirken von Phenytoin und Lithium ist noch nicht ganz geklärt.

Wie T h o m a s (1974) berichtete, haben U t t e r -
b a c h (1958) und K o h e n g e und Mitarbeiter
(1965) aber in Tierversuchen mit Überdosen von Phenytoin
einen Ausfall von Purkinje Zellen aus dem Cerebellum
beschrieben. Sie fanden auch wesentlich höhere Konzentra-
tionen im Stamm und Cerebellum als im Rest des Gehirns.
T h o m a s (1974) bekräftigt dies und schreibt den
Ausfall der Zellen häufigen Anfällen zu. Er glaubt aber
an einen reversiblen Zustand, sobald das Phenytoin ab-
gesetzt wird.

Ein besonders Phänomen ist das Auftreten von Zahnrad-
steifheit als Nebeneffekt der Lithiumtherapie.

S h o p s i n und G e r s h o n (1975) beschrieben
diese extrapyramidale Symptomatik bei mehr als der Hälfte
einer Gruppe von Patienten, die Lithium über ein Jahr
nahmen.

Nach ihrem Ergebnis tritt Zahnradsteifheit nur bei einer
Langzeittherapie auf. Sie scheint eher mit der Dauer der
Behandlung, als mit dem Alter, Geschlecht, der Lithium-
dosis, dem Lithiumserumniveau oder der Art der Erkrankung
in Beziehung zu stehen. Auch der Schweregrad der Zahnrad-
steifheit hängt nach ihren Untersuchungen von der Dauer
der Therapie ab. So hatte z.B. eine 75-jährige Patientin,
die Lithium seit 1 1/2 Jahren nahm, den Schweregrad 1 - 2,
während eine 38-jährige Frau, die Lithium seit 5 Jahren
nahm, den Schweregrad 4 hatte. (Siehe Tabelle 1, S. 43)

S h o p s i n und G e r s h o n (1975) fanden keine
Besserung nach Anwendung von Benzotropin intravenös.
Sie fanden außer der Zahnradsteifheit keine anderen neuro-
logischen oder extrapyramidalen Symptome.

Tabelle 1

Zahnradsteifheit bei Patienten, die Lithiumcarbonat erhalten

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Dauer der Behandlung (Monate)	Stärke der Zahnradsteifheit von 0 - 4	Wirkung auf Benzotropin
1	62	M	Bipolar	3,5	0	
2	58	M	Bipolar	6	0	
3	40	M	Bipolar	8	0	
4	45	W	Unipolar	5	0	
5	33	M	Unipolar	3	0	
6	72	W	Bipolar	6	0	
7	57	M	Bipolar	11	1	
8	75	W	Bipolar	18	1-2	keine
9	38	W	Bipolar	60	4	Besserung
10	55	W	Bipolar	60	1-2	
11	74	W	Bipolar	48	4	keine
12	68	M	Bipolar	60	0	
13	65	M	Bipolar	60	0	
14	53	W	Bipolar	12	0	
15	57	W	Unipolar	14	1-2	
16	35	W	Unipolar	36	2	
17	38	W	Unipolar	60	4	
18	29	M	Bipolar	13	0	
19	28	W	Unipolar	16	1-2	keine
20	60	W	Unipolar	36	3	keine
21	37	W	Bipolar	24	1-2	
22	39	M	Bipolar	30	0	
23	65	W	Bipolar	36	2-3	keine
24	51	M	Bipolar	48	2-3	Besserung
25	56	W	Unipolar	48	2	keine
26	54	W	Unipolar	36	3	keine
27	45	M	Schizo-affektiv	16	1	

Das ungewöhnlich hohe Auftreten der Zahnradsteifheit während der Lithiumtherapie, wie von S h o p s i n und Mitarbeitern (1975) gefunden, wird von B r a n - c h e y und Mitarbeitern (1976) angezweifelt. Bei ihren Untersuchungen an 36 Patienten fanden sie nur bei 3 Patienten Zahnradsteifheit. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von S h o p s i n waren bei diesen Patienten Gliedersteifheit und Tremor an den Extremitäten ein begleitendes Symptom. Sie bestätigen aber S h o p s i n und Mitarbeiter (1975), was die Dauer der Therapie anbelangt. Auch die von ihnen geschilderten Patienten nahmen bereits seit 2 Jahren oder länger Lithium.

B i e n (1976) dagegen berichtet von einem 19-jährigen Patienten, der schon 4 Wochen nach Beginn der Behandlung Zahnradsteifheit entwickelte. Bei diesem Patienten fiel auf, daß das Lithiumserumniveau innerhalb von 48 Stunden von 0,8 auf 1,6 mVal/l gestiegen war. Als die Lithiumdosis reduziert wurde und der Lithiumserumspiegel das alte Niveau erreicht hatte, war der Patient wieder beschwerdefrei. Möglicherweise spielt bei diesem Fall aber auch eine 3 Monate dauernde Anwendung von Thiothixen eine Rolle, die aber bereits 1 Woche vor Auftreten der Steifheit abgebrochen wurde.

B i e n (1976) glaubt in Zusammenhang mit dem fluktuierenden Niveau und der Muskelsteifheit, daß die Zahnradsteifheit möglicherweise als initiales Zeichen einer Lithiumtoxizität gesehen werden kann.

Man ist sich heute noch im Unklaren, ob die Zahnradsteifheit einfach eine Kombination von Tremor und Rigidität, oder ein eigenes in sich geschlossenes Krankheitsbild ist.

ie schon oben erwähnt, stimmen Branchey und Mitarbeiter (1976) nicht mit Shopsin und Mitarbeiter (1975) überein, was die Anzahl der Zahnradsteifeit betrifft.

ie vermuten jedoch als Grund für das häufige Auftreten bei Shopsin und Mitarbeitern (1975), daß einige dieser Patienten früher mit Neuroleptika behandelt wurden. Nach ihrer Ansicht war hier noch ein gewisser Betrag an Rigidität als Residualeffekt vorhanden.

Sie stützten ihre Ansicht auf Untersuchungen an einem Patienten, bei dem extrapyramidale Symptome auftraten, obwohl die neuroleptische Behandlung bereits über 3 Monate abgesetzt war.

Es wurden hier die am häufigsten vorkommenden und am deutlichsten ausgeprägten Hirnsymptome kurz dargelegt.

Sie führen über Müdigkeit, schleppende Sprache und Verwirrtheit bis zu Streckkrämpfen und Bewußtlosigkeit als Nebenerscheinung der Hirnsymptomatik, die in der Regel nur bei toxischem Lithiumserumniveau auftritt.

Eine Unzahl kleiner, unbedeutender extrapyramidaler Anzeichen, die meist jedoch für den Patienten relativ bedeutungslos sind, aber von den Autoren der Lithiumbehandlung zugeschrieben werden, sind noch berichtet worden.

So werden oftmals Steigerungen von tiefen Sehnenreflexen, die unilateral sind, zusammen mit leichtem Zittern an den Extremitäten berichtet.

Auch das verstärkte Auftreten des Glabella-Reflexes wurde verschiedentlich besprochen.

Ihm wird insofern Bedeutung zugemessen, da er lange Zeit als Läsion der Basalganglien wie beim Morbus Parkinson angesehen wurde.

P e a r c e und Mitarbeiter (1968) berichteten aber von dieser Erscheinung auch bei diffusen zerebralen Erkrankungen.

K l a w a n s und G o o d w i n (1969) zeigten, daß die Anwendung von L-Dopa bei Patienten, die an Morbus Parkinson litten, das Ausmaß des Glabella-Reflexes verminderte.

B r a n c h e y und Mitarbeiter (1969) sind der Meinung, daß es sich um einen extrapyramidalen Effekt des Lithiums handelt. Nach ihrer Ansicht ist aber eine unspezifische Wirkung auf das zentrale Nervensystem nicht auszuschließen. Ihren Ausführungen schließen sich die meisten der Autoren an.

Wie aus einzelnen Berichten verschiedener Autoren gesehen, können die extrapyramidalen Anzeichen bis zur völligen zentralnervösen Dekompensation, die ja sonst Ausdruck der Lithiumvergiftung ist, auch bei normalem Lithiumserum-niveau auftreten.

Die Ursachen dafür sind mannigfach und reichen von der Spikes-Bildung über die Kombinationsbehandlung bis zu prätherapeutischen Defekten der einzelnen Organe. Wie auch aufgezeigt wurde, sind die Hirnsyndrome, wie auch die anderen Nebeneffekte, in der Regel reversibel, sobald Lithium abgesetzt oder die zusätzliche Noxe ausgeschaltet wurde. Die wenigen Ausnahmen der Irreversibilität dürften, wie schon berichtet, in einer Vorschädigung des Organs liegen.

Obwohl die meisten extrapyramidalen Symptome gutartiger Natur sind, sollte man doch nach Auffassung aller Autoren eine genaue Überwachung des unter einer Lithiumbehandlung stehenden Patienten durchführen, um beim ersten Auftreten von Nebeneffekten, die ja das Prodromalstadium zur Lithium-intoxikation darstellen können, entsprechende Gegenmaßnahmen

treffen zu können.

Eine Kontraindikation stellen die Hirn-Nebeneffekte für die Lithiumbehandlung nicht dar, zumal auch die EEG-Untersuchung immer größere Bedeutung in der Prädiagnostik einnimmt.

Erst in jüngerer Zeit wurde den EEG-Aufzeichnungen während der Lithiumtherapie mehr Beachtung geschenkt, um eventuell prätoxische Phasen, die sich noch nicht durch extrapyramidale Symptome auszeichnen, frühzeitig zu erkennen.

Man ging nun zuerst der Frage nach, inwieweit die EEG Veränderungen mit der Lithiumdosis und demgemäß dem Lithiumserumspiegel zusammenhängen und inwieweit EEG Veränderungen überhaupt unter Lithiumtherapie auftreten. So berichteten M a y f i e l d und Mitarbeiter (1966) von einer Correlation zwischen der Schwere der EEG Veränderungen und der Höhe des Lithiumserumniveaus.

M o d e s t i n (1972) fand bei seinen Untersuchungen darin keinen Zusammenhang. Er glaubt, daß die Schwere der EEG-Veränderungen mehr von der individuellen Disposition und von Vorschäden als von dem Lithiumserumniveau abhängt.

Bestätigt wurde er dabei von G o t t s c h a l k und S a c k (1973), die bei ihren Versuchen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der Veränderungen und dem Lithiumserumniveau fand.

Sie untersuchten 17 Patienten, die bereits eine oder mehrere Phasen einer Manie oder Depression durchgemacht hatten. Von jedem Patienten lag ein EEG vor, das vor der Lithiumbehandlung angefertigt wurde. Nach 5 Monaten wurde in einem psychopathologisch freien Intervall eine EEG-Kontrolle durchgeführt.

Der Lithiumserumspiegel lag dabei mit 0,36 - 1,0 mVal/l bei allen gut im therapeutischen Bereich.

Die meisten festgestellten Veränderungen waren als intermittierende Funktionsstörungen in Gestalt meist kurzer Gruppen von Theta Abläufen und oft hoher Spannung zu finden, wie sie auch schon von S c h o u und Mitarbeitern (1968) früher berichtet wurden. Die Gruppen traten dabei vornehmlich in temporobasalen und frontalen Hirnabschnitten auf.

Bei 7 Patienten zeigten sich die Funktionsstörungen erst unter der Lithiumtherapie.

Bei 6 Fällen, bei denen schon vorher ähnliche Veränderungen in leichterer Form vorlagen, verstärkten sich die Veränderungen unter der Lithiumtherapie. (Siehe Abbildung 1, S. 49)

Nur bei einem Patienten blieb die Aktivierung der im Ausgangs-EEG enthaltenen Abweichungen unter der Lithiumbehandlung aus, und einer der Patienten wies unter der Lithiumtherapie Spitzenpotentiale im EEG auf. Er hatte aber schon vor der Behandlung leichte Allgemeinveränderungen.

Diese Studie zeigt, daß während der Lithiumtherapie in fast allen Fällen EEG-Veränderungen neu auftraten oder schon vorhandene Abweichungen deutlich verstärkt wurden. Wie das normale Lithiumserumniveau zeigt, besteht auch kein Zusammenhang zwischen der Schwere der EEG-Veränderungen und der Höhe des Lithiumserumspiegels.

Ähnlich wie G o t t s c h a l k und Mitarbeiter (1973) fanden auch H e l m c h e n und K a n o w s k i (1971) eine signifikante Zunahme an EEG Veränderungen während der Lithiumbehandlung.

Besonders häufig beobachteten sie linksseitige focale Störungen in Form von Theta-Wellen mit eingestreuten steileren Abläufen und einzelnen Delta-Wellen, die auch von

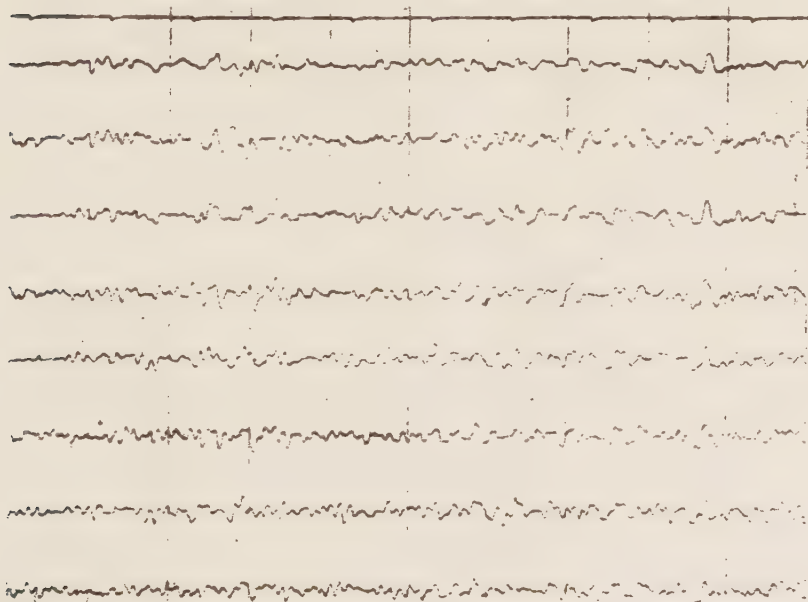
Abbildung 1

a Patient 1 vor der Lithiumbehandlung

b Patient 1 während der Lithiumbehandlung.



a



b

S c h o u und Mitarbeitern (1968) beobachtet wurden. Es ist auch das Auftreten intermittierender Aktivität beschrieben worden. Es handelt sich dabei um Theta-Wellen von hoher Amplitude, sowie steile Wellen und SW Komplexe.

Diese von H e l m c h e n und Mitarbeitern (1971) gefundenen Ergebnisse stimmen im wesentlichen mit den heutigen Untersuchungsergebnissen aller Autoren überein. S c h o u und Mitarbeiter (1968) berichteten darüber hinaus noch von einem Anstieg der Beta- und Abfall der Alpha-Aktivität.

Lithiumbedingte Schilddrüsenstörungen

Lithiumnebenwirkungen auf die Schilddrüse sind seit längerer Zeit bekannt. Sie werden in der Regel als reversibel angesehen, wenn die Lithiumdosis reduziert oder gar abgesetzt oder wenn eine Zusatzbehandlung eingeleitet wird.

Man kann die häufigsten Auswirkungen auf die Schilddrüse in 3 Gruppen teilen.

- 1) Bildung einer Hypothyreose mit oder ohne Entwicklung einer Struma.
- 2) Entwicklung einer einfach euthyreoten Struma.
- 3) Ausbildung einer Hyperthyreose mit oder ohne Entwicklung einer Struma.

Die Ursachen und die Wirkungsmechanismen der Einwirkung des Lithiums auf das thyroide System sind noch nicht hinreichend geklärt. Es bestehen aber einige Hypothesen, auf die später eingegangen werden soll. S c h o u und Mitarbeiter (1968) wiesen erstmals auf ein gehäuftes Auftreten weicher diffuser Strumen von euthyreotem Typ während der Lithiumbehandlung hin. Sie fanden bei ihren Untersuchungen an 330 Patienten, die zwischen 5 Monaten und 2 Jahren mit Lithium behandelt wurden, bei 12 Patienten Strumen.

Alle 12 Patienten waren euthyroid, aber bei 2 Patienten fielen niedere P. B. I. Werte (Proteingebundenes Iod) auf.

Die Radioiod-Aufnahme war bei 6 von den restlichen 10 Patienten erhöht. Die Konzentration des Plasma-Iods war niedriger als normal. Das Absetzen der Lithiummedikation führte innerhalb von ein paar Monaten zu einer Reduktion oder kompletten Regression der Struma.

Der Mechanismus des Entstehens einer Struma während einer Lithiumbehandlung ist noch ungeklärt.

Bei Tierversuchen an Ratten, die Lithium erhielten, fanden S c h o u und Mitarbeiter (1968), daß der Lithiumgehalt der Schilddrüse größer ist, als in irgendeinem anderen Organ.

Tests an Ratten haben auch gezeigt, daß Lithium mehrere Etappen des Schilddrüsen-Metabolismus, der von Thyreotropin (TSH) reguliert wird, hemmt (W o l f f 1970).

S e d v à l l und Mitarbeiter (1969) glaubten, daß die erhöhte Aufnahme von ^{131}I in der Schilddrüse bei mit Lithium behandelten Menschen ein kompensatorischer Prozeß ist, der durch die gesteigerte Freisetzung des Schilddrüsen thyreotropen Hormons in der Hypophyse induziert wird.

Gelegentlich wurde auch ein leichter Abfall des P. B. I. bei Patienten, die Lithium erhielten, bemerkt.

Bei Rattenversuchen, die M ä n n i s t ö und Mitarbeiter (1971) durchführten, fanden sie keinen Abfall des P. B. I. bei Tieren, die mit Lithium behandelt wurden.

Um den Mechanismus der durch Lithium bedingten Strumen zu klären, untersuchten H a m b s c h und Mitarbeiter (1974) 20 Patienten, die während einer Langzeitbehandlung mit Lithium eine Struma entwickelten.

Diese Patienten erhielten Lithium im Durchschnitt für 6 - 7 Monate.

Das Lithiumserumniveau lag dabei zwischen 0,6 und 1,4 mVal/l. Während der gesamten Untersuchung wurde keine andere Medikation angewandt.

Bei 7 Patienten bestand bereits vor Beginn der Behandlung eine meist nur mäßig ausgeprägte Schilddrüsenvergrößerung, die aber vor der Lithiumbehandlung keine Wachstumstendenz zeigte.

Nach K ö n i g und Mitarbeiter (1971) sollen sich aber bereits bestehende Strumen während der Lithiumbehandlung rasch vergrößern.

Auch in diesem Fall kam es nach Verabreichung von Lithium zu deutlicher Wachstumsneigung.

Die ersten Anzeichen wurden im Durchschnitt 2,8 Monate (1 1/2 - 6 Monate) nach Behandlungsbeginn bemerkt.

Andere Autoren berichten sogar von noch früheren ersten Anzeichen.

Die Wachstumstendenz war besonders in den ersten Monaten groß. Eine spontane Rückbildung unter Fortsetzung der Behandlung wurde nicht erreicht.

Auf zusätzliche Gaben von Thyreoton (= Triiodthyronin und L - Thyroxin) bzw. Triiodthyronin konnte ein weiteres Wachstum nicht beobachtet werden.

8 Patienten zeigten eine deutliche Rückbildungstendenz mit einer durchschnittlichen Abnahme des Halsumfanges von 2,5 cm. Ein völliger Rückgang wurde nicht erzielt.

Im Gegensatz dazu betonten M ü l l e r und Mitarbeiter (1975) nach Anwendung von reinem Triiodthyronin als Hormonsuppressionstherapie einen völligen Rückgang der Struma auf Vorbehandlungswerte.

Die von H a m b s c h und Mitarbeiter (1974) gesehenen Strumen waren vorwiegend diffus und von weicher Konsistenz.

Eine derbe Konsistenz oder die Ausbildung einer Knotenstruma wurde vorwiegend bei Patienten beobachtet, die bereits vor der Lithiumbehandlung eine Schilddrüsenvergrößerung aufwiesen.

Retrosternale Strumenanteile wurden bei 4 Patienten nachgewiesen.

Nur in einem Fall fand sich eine massive Verdrängung und Einengung von Ösophagus und Trachea.

Es handelte sich dabei um eine 18jährige Patientin, die seit 7 Monaten mit Lithium behandelt wurde.

Etwa 6 Wochen nach Beginn der Lithiumtherapie kam es zur Zunahme des Halsumfanges. Vor der Behandlung bestand bei dieser Patientin keine Struma.

Es kam zu einer raschen Größenzunahme der anfänglich diffusen und weichen, später derben und nodösen Struma.

Durch die Trachealstenose trat erst Atemnot bei Belastung, bei weiterem Wachstum jedoch auch ein deutlicher Stridor im Ruhezustand auf. Die Röntgenaufnahme zeigte eine massive Verdrängung des Ösophagus und der Trachea mit beginnender Tracheomalazie. Das P. B. I. betrug zu dieser Zeit 3,2 µg/100 ml. Die Patientin mußte strumektomiert werden.

Von den 20 beobachteten Strumen waren 15 euthyreot. Dieser Meinung schließen sich auch M ü l l e r und Mitarbeiter (1975) nach Untersuchung von 73 Patienten an. Sie fanden ebenfalls bei ihren Untersuchungen die Mehrzahl der Strumen euthyroid. Sie beurteilten die Ausbildung einer Struma während der Lithiumbehandlung als neuroendokrine Störung. Sie stimmen mit H a m b s c h und Mitarbeiter (1974) überein, daß die überwiegende Anzahl der Strumen, die während der Lithiumtherapie auftreten, euthyreoter Natur sind.

Bei ihren Patienten entwickelten 6 eine euthyreote Struma, die gut auf Thyreoidin ansprach. (Siehe Abbildung 1, S. 55)

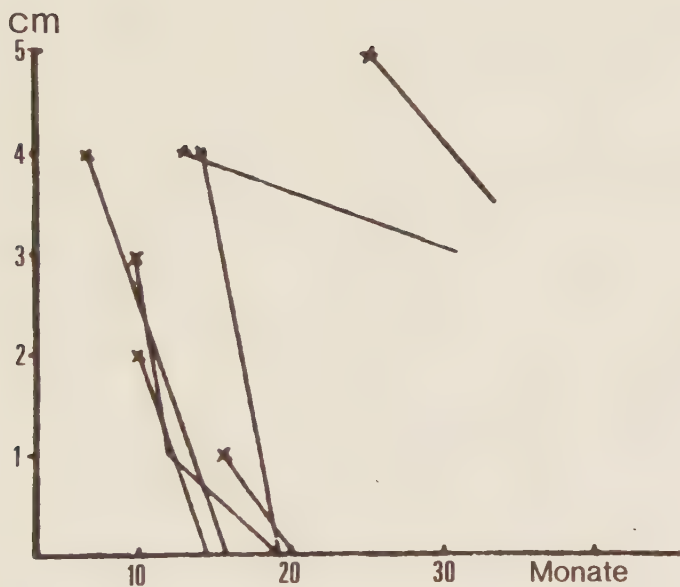
Bei 11 weiteren Patienten war eine Zunahme des Halsumfanges von 1 - 2 cm gemessen worden, die bei weiteren Kontrollen unverändert blieb und die Patienten nicht belastete.

Wie schon berichtet ist der größte Teil der durch Lithium entstandenen Strumen euthyreot.

5 der 20 Fälle von H a m b s c h und Mitarbeiter (1974) zeigten eine Hypothyreose unterschiedlichen Schweregrades.

4 x wurden geringe klinische Anzeichen einer Hypothyreose gesehen.

Abbildung 1



Zunahme des Halsumfanges bei 7 mit Lithium behandelten Patienten und Rückbildung des Symptoms nach zusätzlicher Therapie mit Thyreoidin.

(x = Behandlungsbeginn mit Thyreoidin)

1 x wurde eine ausgeprägte Symptomatik einer Hypothyreose gefunden. Bei allen 20 Patienten lag der Durchschnitt der P. B. I. Werte bei $3,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($0,5 - 5,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Dabei zeigten die euthyreoten Strumen einen Mittelwert von $3,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und die hypothyreoten einen Mittelwert von $0,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

P. B. I. Werte und ein T_4 Test bestätigten die Diagnose Hypothyreoidismus. Auch im Gesamtcholesterol zeigte sich ein Anstieg des Spiegels.

Der Durchschnittswert bei den euthyreoten Strumen betrug $185 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, wogegen bei den hypothyreoten Strumen der Wert mit $304 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ erhöht war.

Es läßt sich also bei der hypothyreoten Struma ein niederes P. B. I. und ein erhöhtes Gesamtcholesterol erkennen, das zusammen mit den klinischen Symptomen zur Diagnose Hypothyreoidismus führt.

Bei einer Patientin mit ausgeprägten Anzeichen einer Hypothyreose, einer 43jährigen Frau, bestand die Lithiumbehandlung seit ca. 2 Monaten.

Schon kurz nach Beginn der Lithiumtherapie wegen endogener Depressionen bemerkte die Patientin zunehmende Trägheit mit allgemeiner Verlangsamung, eine Gewichtszunahme mit ödematösen Aufschwellungen an Armen, Beinen, am Leib und im Gesicht.

Die Haut war trocken, ohne eine Schweißsekretion. Außerdem litt sie an einer ausgeprägten Obstipation. Bei der klinischen Untersuchung fand sich eine kleine diffuse, weiche Struma.

Das P. B. I. ergab mit $0,58 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ deutliche erniedrigte Werte, und das Gesamtcholesterol war mit $500 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ merklich angestiegen.

Zu dieser Zeit befand sich der Lithiumserumspiegel mit $0,58 \text{ mVal/l}$ im Normbereich und auch die anderen Untersuchungsergebnisse waren alle normal.

Lithium wurde abgesetzt.

Den Verlauf von Gewicht, Cholesterol und P. B. I. nach Beendigung der Lithiumtherapie und ohne Gaben von Schilddrüsenhormonen zeigt die Tabelle 1. Daraus wird ersichtlich, daß allein durch das Absetzen des Lithiums alle Werte weitgehend normalisiert wurden.

Nach Wiedereinsetzen der Lithiumtherapie und gleichzeitigen Gaben von Thyreoton kam es zu keinem Wiederaufflackern der hypothyreoten Symptomatik.

Tabelle 1.

Verhalten einiger Schilddrüsenparameter bei einer lithiuminduzierten Hypothyreose nach Absetzen der Lithiumtherapie.

Absetzen der Lithiumtherapie						
Datum	18.10.	31.10.	7.11.	12.11.	16.11.	20.11.
Gewicht	76,0	75,6	75,6	74,0	73,6	----
P. B. I.	0,5	2,0	3,0	3,0	3,6	2,5
Cholesterol	500	442	333	417	377	288

Eine ähnliche Entwicklung von Strumen während der Lithiumbehandlung berichteten auch V i n a r o v a und Mitarbeiter (1974). Sie behandelten ihre Patienten mit Lithiumcarbonat in Dosen von 900 - 1800 mg täglich, wobei es zu einem Lithiumserumniveau von 0,7 - 1,1 mVal/l kam.

Bei ihren Untersuchungen wurden besonders folgende Parameter beachtet:

Körpergewicht, Herzschlag, P. B. I. und ASR (Achillessehnenreflex).

19 Patienten kamen für diesen Versuch in Frage. 10 davon wurden nach 6 Monaten nachuntersucht.

Bei der 1. Untersuchung war 1 Patient klinisch hypothyreot. 13 Patienten hatten eine offensichtliche Struma und nur bei 2 Patienten war die Schilddrüse nicht tastbar.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchung sind in Tabelle 2 aufgeführt. (S. 59).

Bei der 2. Untersuchung wurde eine statistisch signifikante Differenz beim Halsumfang der Patienten und eine Verlangsamung der Achillessehnenreflexe gefunden.

Bei ihren Untersuchungen kamen V i n a r o v a und Mitarbeiter (1974) zu dem Schluß, daß das Auftreten von Strumen während der Lithiumbehandlung von deren Dauer und nicht von der Lithiumdosis oder dem Lithiumserumniveau abhängt, und daß die Funktion der Schilddrüse sogar nach mehr als 1 Jahr nach der Lithiumbehandlung absinken kann.

Wenn bereits eine Struma während der Lithiumbehandlung entstanden ist, so soll so rasch wie möglich mit einer Hormonsuppressionstherapie begonnen werden.

Bei rechtzeitigem Einsetzen der Hormontherapie läßt sich eine große Strumaentwicklung weitgehend vermeiden, ohne die Lithiumdosis ändern zu müssen.

In jedem Fall sollte vor Beginn der Lithiumbehandlung der Halsumfang des Patienten gemessen und in den ersten 4 Monaten der Therapie mindestens alle 4 Wochen kontrolliert werden.

Erfahrungsgemäß zeigt sich in diesem Zeitraum das Wachstum der durch Lithium verursachten Struma am deutlichsten.

Mehrfache Kontrollen des P. B. I. in den ersten Monaten der Lithiumtherapie können ein Abgleiten des Patienten in die Hypothyreose, die nicht immer mit einer deutlich erkennbaren Struma gekoppelt sein muß, signalisieren.

Tabelle 2.

Monate	Patienten	Halsumfang	P. B. I.	A S R	Puls/min.
14,6	19	35,2 cm	4,84 µg/100 ml	343 ms	77,2
	10	36,8 cm	4,91 µg/100 ml	343 ms	77,1
20,2	10	37,2 cm	4,10 µg/100 ml	369 ms	74,4

Bei einem Großteil der Patienten mit einer Schilddrüsensymptomatik entwickelt sich während der Lithiumbehandlung eine reine Hypothyreose ohne Ausbildung einer Struma.

Nach J a m e s und Mitarbeiter (1976) gibt es 2 Typen des Hypothyreodismus, der mit der Lithiumanwendung verbunden ist.

- 1) Bei dem einen Typ gibt es klare Anzeichen einer Thyreoiditis mit Struma, einen hohen Thyroid-Antikörper-Titer, niedere Radioiod-Aufnahmen und niedere P. B. I. Werte.
- 2) Beim 2. Typ gibt es keine Anzeichen einer Thyreoiditis und keine Struma. Die Radioiod-Aufnahme liegt über dem Normalwert und das P. B. I. ist niedrig.

J a m e s und Mitarbeiter (1976) beschrieben an einer 62jährigen Frau, die unter einer Lithiumbehandlung stand, das Auftreten einer Hypothyreose.

Diese Frau wurde in schläfrigem Zustand mit Prätibial- und Lidödemen eingeliefert.

Bei eingehender Untersuchung fanden sich eine ausgeprägte periphere Zyanose, ein leichtes Systolikum und Bradykardie.

Die Röntgenaufnahmen zeigten eine Cardiomegalie.

Die Körpertemperatur betrug bei der stationären Aufnahme 35° C. Es fanden sich keine Anzeichen einer Struma.

Die Schilddrüsen-Funktionsteste ergaben eindeutig einen hypothyreoten Zustand mit einem Serum-Thyroxin von 1,7 µg/100 ml (normal 2,5 - 7,0 µg/100 ml), eine Triiodthy-

ronin-Aufnahme von 91 % (normal 80 - 120 %) und einem freien Thyroxin-Index von 1,5 (normal 2,2 - 8,40). Die Patientin wurde mit Triiodthyronin behandelt und der hypothyroide Zustand besserte sich. Diese Patientin stand bereits 2 Jahre unter einer Lithiumtherapie und erhielt zusätzlich Chlorpromazin. Diese Kombination macht W h i t l o c k (1976) für das Auftreten des Hypothyreoidismus verantwortlich.

Er behauptet, daß Patienten durch Chlorpromazin allein bei einem subklinischen Hypothyreoidismus in ein hypothyroides Coma versetzt werden können. Er glaubt, daß die Kombinationsbehandlung, vor allem mit Phenothiazinen oder mit Butyrophenon und Lithium einen großen Einfluß auf das Entstehen von Nebenwirkungen ausübt. Er stützt sich dabei auf Untersuchungen von E d h a g und Mitarbeiter (1973), die über Fälle berichteten, die zusätzlich zur Lithiumtherapie Phenothiazin oder Amitriptylin nahmen und alle eine Hypothyreose zeigten.

V i l l e n e u v e (1973) berichtet ebenfalls ein sehr hohes Auftreten von Hypothyreoidismus bei Patienten, die mit Lithium behandelt wurden.

Er gibt die Häufigkeit mit 14,7 % an.

Er fand bei seinen Untersuchungen auch einen wesentlich höheren Anteil an Frauen als an Männern. Dies wurde auch durch Untersuchungen von C r o w e und Mitarbeiter (1973) und L l o y d und Mitarbeiter (1973) bestätigt.

Von L l o y d und Mitarbeiter (1973) wird das Verhältnis mit 8:1 angegeben.

C a n d y (1972) beschrieb das Auftreten von Hypothyreoidismus mit klassischen klinischen Symptomen bei einer 48jährigen Frau, die Lithium erhielt.

Bereits 7 Wochen nach Beginn der Lithiumtherapie klagte sie über eine leichte Depression, Kribbeln in den Händen und eine heisere Stimme. Eine Woche später

wurde sie eindeutig myxödematös eingeliefert. Sie klagte über Schläfrigkeit und übergroße Empfindlichkeit gegenüber Kälte. Schwellungen im Gesicht, den Fingern und an den Knöcheln wurden gefunden. Sie entwickelte Dyspnoe, Bradykardie und verzögerte Sehnenreflexe.

Die serologischen Ergebnisse bestätigten das klinische Bild einer Hypothyreose. Das P. B. I. betrug 0,8 µg/100 ml.

Nachdem Lithium abgesetzt wurde, war die Patientin innerhalb von zwei Monaten wieder euthyreot.

Von E d h a g und Mitarbeiter (1973) liegen ähnliche Ergebnisse bei Patienten vor, die mit Lithium behandelt wurden. Klassische Symptomatik und eindeutige klinisch-chemische Parameter zeigten einen hypothyreoten Zustand der Patienten an. Sie führten Schilddrüsen-Feinnadel-Punktionen an ihren Patienten durch und fanden bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten eine histologisch gesicherte Thyreoiditis.

Das Auftreten einer Thyreoiditis mit Hypothyreoidismus wird auch schon von anderen Autoren berichtet.

S h o p s i n (1970) glaubt an die Möglichkeit, daß eine subklinische Thyreoiditis während einer Lithiumtherapie wieder aufflackern und manifest werden kann.

Dies würde auch erklären, warum nur einige der mit Lithium behandelten Patienten Hypothyreoidismus entwickeln.

L u b y und Mitarbeiter (1971) beschreiben ebenfalls einen Patienten mit Hypothyreoidismus während der Lithiumbehandlung.

Interessant an diesem Fall ist, daß der Patient hier zusätzlich Isopropamid-Iodid (4 mg/die) erhielt. Dieses Medikament hat nämlich einen Iodgehalt von 26 %. Da es aber höchst unwahrscheinlich ist, daß diese

niedrige Dosis den Hypothyreoidismus verursachen kann, glaubt Wiener (1972) an ein synergistisches Zusammenwirken von Lithium und Iod.

Über Hypothyreoidismus während der Lithiumbehandlung ist bereits viel berichtet worden.

Vestergaard und Mitarbeiter (1972), Birch und Mitarbeiter (1972), O'Connell (1971) und Bennie und Mitarbeiter (1972) berichteten ausführlich über dieses Phänomen bei der Lithiumbehandlung.

Interessant sind auch die Ausführungen von Lindstedt und Mitarbeitern (1973).

Sie behaupteten, die Behandlung manisch depressiver Psychosen mit Lithium könnte in einem erniedrigten Serum-Thyroxin und einer geringen P. B. I. Konzentration resultieren.

Sie untersuchten 12 Patienten mit den klinischen Anzeichen eines durch Lithium verursachten Hypothyreoidismus über 6 Monate.

Bei 5 Patienten wurden hohe Thyreotropin Werte (50 mVal/l oder mehr) gefunden.

Die anderen Patienten zeigten ein kaum erwähnenswertes Ansteigen des Serum Thyreotropins, aber keiner hatte normale Werte.

3 Patienten hatten im Vergleich zu Bezugswerten für normale Patienten keine pathologischen P. B. I. - oder Thyroxin-Werte.

Bei einem Patienten, der 4 Jahre unter Lithium stand, ließen die rasche Entwicklung einer Struma sowie klinische Zeichen eines Hypothyreoidismus vermuten, daß Lithium das Fehlverhalten der Schilddrüse induziert.

Bei diesem Patienten ist aber ein Defekt im Thyroxin-Metabolismus möglich, da die Mutter mäßigen Hypothyreoidismus zeigte und die jüngere Schwester als Neugeborenes eine Struma hatte.

Bei 4 der 12 Patienten wurde eine Feinnadelbiopsie durchgeführt. Davon zeigten 2 deutlich eine Thyreoiditis.

Um die Thyreotropinwerte bei der Aufklärung des Hypothyreoidismus bei lithiumbehandelten Patienten erklären zu können, wurde eine Pilotstudie mit 334 Personen durchgeführt. Nur 2 davon hatten Thyreotropin-Werte über 50 mU/l. (Siehe Abbildung 2, S. 64).

Beide hatten niedrige Thyroxin-Konzentrationen. Das Lithiumserumniveau lag zwischen 0,7 und 1,4 mVal/l. Bei dem 2. Patienten wurde die Lithiumsulphatdosis von 1,6 g auf 1,0 g reduziert.

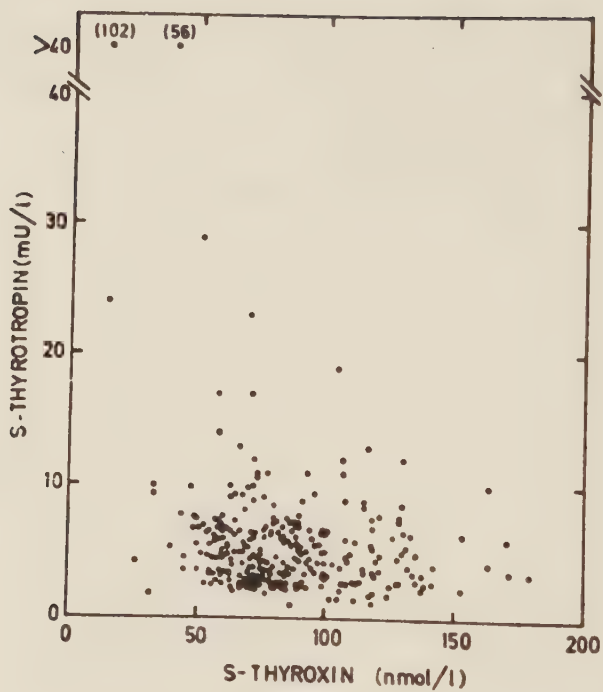
4 Wochen später war die Thyreotropin-Konzentration von 56 auf 46 mVal/l und 3 Monate später auf 10 mVal/l gefallen. Aus diesem Ergebnis geht eindeutig hervor, daß eine gewisse Beziehung zwischen der Lithiumdosis und dem ansteigenden oder abfallenden Wert des Thyreotropins besteht.

Als Ergebnis der 12 Fälle mit klinischen Anzeichen eines durch Lithium induzierten Hypothyreoidismus, die zum Teil hohe Serumthyreotropinkonzentrationen hatten, zeigt, daß Lithium hauptsächlich die peripheren Komponenten des hypothalamisch-hypophysären thyreoiden Systems hemmt. Dies steht auch im Einklang mit Untersuchungen von Emerson und Mitarbeiter (1973), die Versuche an 255 Patienten, die Lithium erhielten, durchführten.

Sie berichteten im Einklang mit Lindstedt und Mitarbeitern (1973), daß nur eine kleine Anzahl der Patienten ein merkliches Ansteigen des Serum-TSH-Niveaus zeigte, welches gewöhnlich mit einem niederen T_4 -Niveau und klinischen Anzeichen eines Hypothyreoidismus verbunden war.

Bei den meisten Patienten fanden sie die Thyreotropinspiegel nur mäßig erhöht.

Abbildung 2



Beziehung zwischen den Serum-Thyreotropin- und den Serum-Thyroxin-Konzentrationen bei 334 Patienten mit chronischer Lithiumbehandlung.

Wie in den Studien von L i n d s t e d t und Mitarbeitern (1973) gezeigt wurde, unterschieden sich bei der Mehrzahl der Patienten, die mit Lithium behandelt wurden, die Thyreotropin-Werte von Werten der Patienten, die kein Lithium erhielten. (Siehe Abbildung 3, S. 66).

Jedoch hatten mehr als 95 % von letzteren Werte, die geringer waren als 9 mU/l.

Ungefähr 10 % der mit Lithium behandelten Patienten hatten Werte von 9 - 13 mU/l.

L i n d s t e d t und Mitarbeiter (1973) zeigten auch auf, daß bei ihren Untersuchungen das Serum Thyroxin fiel.

Die Bezugsgrenze für Serum Thyroxin bei lithiumbehandelten Patienten lag bei ungefähr 45 - 135 mVal/l im Gegensatz von 58 - 167 mVal/l bei normalen Patienten. Daraus schließen L i n d s t e d t und Mitarbeiter (1973), daß das resultierende Abfallen in der Rückkopplungshemmung der Thyreotropin-Sekretion zu erhöhten Serum-Konzentrationen von Thyreotropin führt, wobei es die Schilddrüse stimuliert, adäquate Mengen des thyroiden Hormons zu bilden.

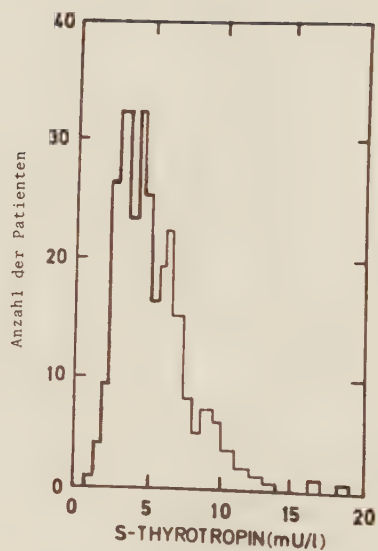
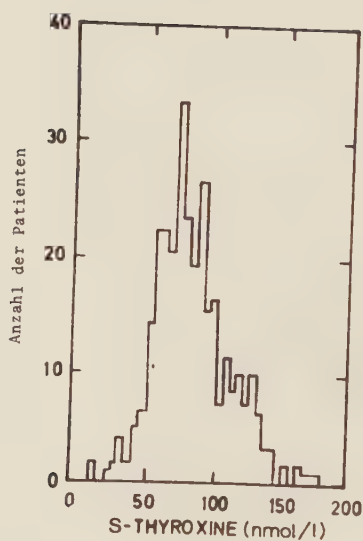
Nach L i n d s t e d t und Mitarbeitern (1973) kann der Hypothyreoidismus central (hypothalamisch oder hypophysär) oder peripher (thyreoidal) entstehen.

Man weiß heute, daß die Aktivität der Schilddrüse durch Lithium gehemmt wird.

Versuche, einen Defekt in der Synthese des Thyroxins oder des Thyreoglobulins nachzuweisen, sind nach L j u n g g r e e n und Mitarbeitern (1971) erfolglos geblieben.

Wie schon oben erwähnt, ist der genaue Wirkungsmechanismus des Lithiums auf die Schilddrüse unbekannt. Es bestehen aber einige zum Teil experimentell begründete Vorstellungen.

Abbildung 3



Verteilung der Serum-Thyroxin- und der Serum-Thyreotropin-Konzentrationen bei einer Anzahl von Patienten mit chronischer Lithiumbehandlung.

Lithium verlängert die ^{131}I -Halbwertszeit in der Schilddrüse, woraus sich folgern läßt, daß es die Iodabgabe aus der Schilddrüse inhibiert und dadurch sekundär zu vermehrter TSH-Ausschüttung mit nachfolgender Hyperplasie der Schilddrüse führt. Diese Vorstellung wurde durch Untersuchungen von B e r e n s und Mitarbeitern (1970) an Ratten unterstützt. Sie fanden eine 3-4fache Anreicherung von Lithium in der Schilddrüse im Vergleich zu den anderen Geweben, eine Verminderung der ^{131}I -Freisetzung aus der Schilddrüse bis zu 80 % sowie die Entwicklung einer Struma während der Lithiumlangzeittherapie.

Gegen die Hypothese, daß Lithium direkt auf hypothalamische Zentren mit Stimulierung des TSH-Releasingfaktors oder auf die TSH-Produktion selbst einwirkt, sprechen die in der Regel niederen P. B. I. Werte.

Auch die Annahme eines Autoimmunmechanismus ist abzulehnen, da bei entsprechenden Patienten keine spezifischen Antikörper nachweisbar waren.

Um das Risiko der Nebenerscheinungen des Lithiums auf die Schilddrüse etwas zu mindern, sollten nach J a m e s und Mitarbeitern (1976) prophylaktisch bei Beginn der Lithiumbehandlung Schilddrüsenfunktionsteste durchgeführt werden.

Eine besonders sorgfältige Untersuchung sollte bei Patienten stattfinden, die bei früheren Schilddrüsenuntersuchungen pathologische Werte aufzeigten, oder bei Patienten mit persönlicher oder familiärer Krankengeschichte einer Schilddrüsenstörung.

Es treten aber nicht nur hypothyreote Erscheinungsformen während der Lithiumbehandlung auf.

Iatrogene Hyperthyreosen mit oder ohne Strumen können nach S h o p s i n (1970), G e r d e s und Mitarbeiter (1973) und P f a n n e n s t i e l und Mitarbeitern (1973) ebenfalls vereinzelt auftreten.

So berichtet C u b i t t (1976) von einer 59jährigen Frau, die seit 16 Monaten Lithium erhielt. Sie war gut eingestellt.

Plötzlich entwickelte sie eine Eisenmangelanämie, Bauchschmerzen und eine starke Verstopfung.

Ihre Hautfarbe war blaß und an den Knöcheln zeigten sich leichte Ödeme.

Bei minimaler Belastung war sie kurzatmig.

Man fand bei der Untersuchung einen leichten Tremor und feuchte Handflächen. Eine Struma wurde nicht bemerkt.

Das Hämoglobin betrug zu diesem Zeitpunkt 7,7 g und das Serum Eisen war deutlich erniedrigt.

Bei der Magenbrei-Passage zeigte sich eine große Hiatushernie, mit der die Anämie verbunden sein könnte.

Die Schilddrüsenfunktionsteste ergaben folgende Werte.

(Siehe Tabelle 3).

Tabelle 3.

Datum	Serum Thyroxin (mVal/l)	Freier Thyroxin Index
8.1.1976	19,5	0,170
12.2.	21,7	0,196
26.2.	24,4	0,231
Normalwerte	5,6 - 14,3	0,049 - 0,138

Es wurde eine Therapie mit Antacida, Eisensulphat und Carbimazol (5 mg 3 x täglich) begonnen.

Das Hämoglobin stieg rasch auf 13 g an.

Die Beschwerden verschwanden unter dieser Behandlung bald. Auch R o s s e r (1976) berichtet einen Fall von Thyreotoxikose.

B a f a q u e e h und Mitarbeiter (1976) beschrieben den Fall eines 50jährigen Mannes, der während der Lithiumbehandlung eine Thyreotoxikose entwickelte.

Er nahm seit 3 Jahren Lithium in einer Dosis von 0,5 - 1,0 g.

Das Lithiumserumniveau lag dabei ungefähr bei 0,6 mVal/l. Plötzlich wurde er zittrig, ruhelos, furchtsam.

Er schwitzte stark und sehnte sich nach einem Glas Whisky. (Der Patient trank schon vor der Behandlung, wenn er sich depressiv fühlte). Seine blasse Hautfarbe fiel auf. Bei der Untersuchung fand sich eine Sinustachycardie von 144 Schlägen/min. Man dachte anfänglich, daß der Patient ein Delirium tremens entwickelte, da er 3 Monate lang täglich eine halbe Flasche Whisky getrunken hatte.

2 Wochen später wurde plötzlich erkannt, daß er sich in einem thyreotoxischen Zustand befand.

Das T_4 -Niveau war mit 210 mVal/l (normal 55 - 150) deutlich erhöht. Der freie Thyroxin-Index betrug 238 Einheiten.

Auf der Wayne Skala fanden sich Werte von 27. (Werte von über 19 lassen eine Thyreotoxikose vermuten). Bei diesem Patienten mögen sowohl der Hyperthyreoidismus als auch der Alkoholentzug Grund für den toxischen Zustand gewesen sein.

Hyperthyreoidismus ist manchmal schwer zu diagnostizieren, da seine Anzeichen vielseitig sind, aber nicht in eine bestimmte Richtung weisen.

Vielleicht hat aber in diesem Fall auch das Wissen, daß Lithium die Schilddrüsenfunktion unterdrückt, die Diagnose verzögert.

Wie beim Hypothyreoidismus sind auch hier die Wirkungsmechanismen noch nicht geklärt.

G a r f i n k e l und Mitarbeiter (1973) berichten über einen Fall von Hyperparathyreoidismus bei einer 52jährigen Frau, die seit 5 1/2 Jahren Lithium nahm. Sie hatte anfänglich einen Hypothyreoidismus und entwickelte später einen Hyperparathyreoidismus, wobei sie ein erhöhtes Serum Calcium zeigte. Die Diagnose wurde durch die Entfernung eines parathyroiden Adenoms bestätigt.

C h r i s t e n s o n (1976) untersuchte 6 weibliche Patienten im Alter von 32 - 45 Jahren, die Lithium schon 2 - 4 Jahre nahmen.

Alle diese Patienten entwickelten nach durchschnittlich 1 Jahr eine Hypercalcämie, ohne irgendwelche anderen Charakteristika einer Hypercalcämie oder eines primären Hyperparathyreoidismus, wie z.B. Nephrolithiasis.

Es gab keine Anzeichen einer gesteigerten Calcium-Ausscheidung im Urin.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß keine der Frauen über Norm erhöhte Calcium-Werte hatte.

Nach einem Jahr der Behandlung mit Lithium lagen die Werte beständig zwischen 2,75 und 2,80 mVal/l (die obere Grenze ist 2,64 mVal/l).

Andere Gründe für die Hypercalcämie als der primäre Hyperparathyreoidismus wurden soweit wie möglich ausgeschlossen.

Da die Hypercalcämie konstant andauerte, wurde bei 4 Patienten Lithium nun abgesetzt.

Nach 3 Wochen hatten alle diese Frauen wieder ein normales Calciumserumniveau.

3 - 4 Monate später wurde Lithium wieder eingesetzt, und nach 3 - 4 Wochen war das Calciumserumniveau erneut erhöht.

Die Patienten unterzogen sich einer Operation, die als Ergebnis einzelne parathyroide Adenome zeigte.

Die Hypercalcämie verschwand postoperativ und Lithium wurde wieder eingesetzt.

Es wurde jetzt kein Ansteigen des Calciumserumniveaus mehr bemerkt.

Depression, Verlust der Initiative und Müdigkeit gehören zu den charakteristischen psychischen Veränderungen des primären Hyperparathyreoidismus. Die Verbindung zwischen Lithium, der Entwicklung einer Hypercalcämie und eines primären Hyperparathyreoidismus mag eher zufällig sein.

Jedoch verschwand die Hypercalcämie nach Absetzen des Lithiums und trat wieder auf, als Lithium wieder eingesetzt wurde.

Einige Patienten mögen eine Tendenz zu einer reversiblen Hypercalcämie haben. Sie mag auch durch Thiazide provoziert werden, oder möglicherweise, wie in diesem Fall durch Lithium. Der Wirkungsmechanismus ist auch hier unbekannt, aber man sollte nach Christensson (1976) bei allen Patienten, die Lithium erhalten, routinemäßig das Serumcalcium untersuchen.

Lithium verursacht nephrogenen Diabetes insipidus

Diabetes insipidus allgemein ist Folge eines Mangels an anti-diuretischem Hormon. Es wird im Hypothalamus gebildet und im Hypophysen Hinterlappen (HHL) gespeichert. Seine Ursachen sind eine Zwischenhirnläsion oder eine HHL-Zerstörung bei erhaltener Hypophysen Vorderlappenfunktion (HVL).

Die Auswirkungen dieser Läsionen sind ein vermehrtes Ausscheiden von Flüssigkeit durch die Niere (Polyurie), da diese nicht mehr in der Lage ist, den Urin maximal zu konzentrieren; d.h. die Niere produziert einen dünnflüssigen Urin von niederem spezifischem Gewicht. Kompensatorisch dazu ist der Durst (Polydipsie).

Das Durstzentrum liegt nahe am Hypothalamus, der die Produktion und die Freilassung des antidiuretischen Hormons (ADH) reguliert, und die beiden Zentren müssen eng integriert sein, um den normalen Gesamtwasserhaushalt herbeizuführen und aufrechtzuerhalten.

Würde es sich anders verhalten, so käme es zu großen extrazellulären Flüssigkeitsvolumen-Verlusten (Erschöpfung).

Um einen geregelten Funktionsablauf zu erhalten, muß es also ein Gleichgewicht zwischen Wasserausscheidung und körpereigenem Flüssigkeitsvolumen geben.

Dieses Gleichgewicht wird durch die Lithiumbehandlung, besonders aber die Lithiumlangzeitbehandlung gestört.

Lange Zeit wurde diesem Nebeneffekt der Lithiumbehandlung - der Polyurie und der Polydipsie - wenig Bedeutung zugemessen. Zuerst wurde er von S c h o u (1959) bemerkt. Er war es auch, der zuerst behauptete, daß Polyurie und Polydipsie einen Teil der Entwicklung zur Toxizität darstellen.

S c h o u (1974) glaubte jedoch, daß Polyurie und

Polydipsie nur in wenigen Fällen auftreten. L e e (1971) aber nimmt an, daß zirka ein Drittel der mit Lithium behandelten Patienten polyurisch sind. Bei nicht stationären Patienten ist dies jedoch schwer festzustellen, da erfahrungsgemäß ein Ansteigen des Urinvolumens, besonders wenn es kontinuierlich verläuft, nicht bemerkt wird.

Es wurde mehrfach - wie durch mannigfache Tierversuche festgestellt - beschrieben, daß die Toxizität von der Höhe des Plasmalithiumniveaus abhängt. Ein erhöhtes Plasmalithiumniveau führt bei längerem Bestehen fast immer zum Risiko von Nebeneffekten oder zur Toxizität. Aus diesem Grund sollte ein wirksamer Serumspiegel von 0,8 - 1,1 mVal/l maximal aber 1,5 mVal/l eingehalten werden.

Durch vielerlei Versuche sowohl beim Menschen als auch bei Tieren wurde festgestellt, daß Polyurie und Polydipsie gerade auch bei normalem Plasmalithiumniveau auftreten.

F o r r e s t e r und Mitarbeiter (1974) und andere fanden keinen Zusammenhang zwischen der Lithiumeinnahme, der Serumlithiumkonzentration und der Schwere der Polyurie.

Was verursacht nun die Polyurie nach einer Lithiumbehandlung? H a n d l e r und Mitarbeiter (1973) glauben, daß ADH seinen physiologischen Effekt wie folgt ausübt:

1. Das Hormon bindet sich zuerst an einen Membranrezeptor und das Ergebnis dieser Wechselwirkung ist die Aktivierung der Adenylcyclase.
2. Adenylcyclase katalysiert die Umwandlung von Adenosintriphosphat zu cAMP.
3. Durch eine unbestimmte Anzahl von Schritten, die möglicherweise die cAMP-Aktivierung der Proteinkinase oder Proteinphosphatase beinhalten, wird die Permeabilität für Wasser gesteigert.

Man vermutet nun, daß die intrazelluläre Konzentration von cAMP eine kritische Determinante der Membran Permeabilität ist. In der Betrachtung eines primären, durch Lithium hervorgerufenen Defekts in der Niere zur Wasserrückresorption, müssen nach C o x und Mitarbeiter (1975) mehrere Seiten in Betracht gezogen werden.

1. ADH muß vom Hypothalamus und der Hypophyse als Reaktion auf einen angemessenen osmolaren und voluminösen Stimulus synthetisiert und freigesetzt werden.
2. Das ADH muß in der Lage sein, den distalen Tubulus und das Sammelrohr für Wasser durchlässig zu machen.
3. Der medullare Hochdruck muß beibehalten werden, um das notwendige osmotische Gefälle für den Wasserfluß zu schaffen.

Lithium verursachte Fehlfunktionen bei irgendeinem dieser Vorgänge, könnte also dazu führen, daß die Niere nicht mehr in der Lage ist, den Urin maximal zu konzentrieren; das führt aber konsequenterweise zur Polyurie.

Lithium ändert nach S i n g e r und Mitarbeiter (1972) und H a r r i s und Mitarbeiter (1973) die renale Hämodynamik nicht besonders. Das wird dadurch bewiesen, daß die glomeruläre Filtrationsrate während der durch Lithium induzierten Polyurie sowohl beim Menschen als auch bei Ratten normal ist. Da bei beiden Arten der Vorgang fast immer reversibel ist, ist es auch ungewöhnlich, daß das Lithium irgendwelche bedeutenden strukturellen Veränderungen in der Niere hervorruft.

Da nun aber Lithium eindeutig, wie in vielen Versuchen nachgewiesen wurde, die Aktivität des ADH hemmt und kein Ansprechen auf exogenes Vasopressin stattfindet, muß der Ansatzpunkt in der Niere liegen.

R a d o m s k i und Mitarbeiter (1950) und S c h o u (1958) fanden z.B. bei Rattenversuchen, bei denen die Tiere mit einer größeren Dosis Lithium (über 3mEq/kg) behandelt wurden, zuerst Polyurie, dann Oligurie und Exitus.

Bei genauerer Untersuchung post mortem fand man mikroskopische tubuläre Defekte im distalen Tubulus.

Um den Wirkungsort des Lithiums zu lokalisieren, ist es nach C o x und Mitarbeitern (1975) angebracht, das "second messenger"-System in zwei große Komponenten einzuteilen:

- a) In Prozesse, die proximal von der cAMP Entstehung ablaufen und
- b) in solche, die distal davon ablaufen.

Man vermutet heute, daß das Lithium seinen Wirkungsbereich distal hat und somit sowohl in die ADH - , als auch in die cAMP induzierten Änderungen in der Membran Permeabilität für Wasser eingreift.

Es gibt aber auch andere physiologische Studien, die besagen, daß der Wirkungsplatz des Lithium sowohl proximal als auch distal sein kann.

Auch biochemische Studien lassen beide Möglichkeiten vermuten.

Der genaue Wirkungsort des Lithium ist also nach wie vor unklar.

Früher vermutete man, daß die Lithiumpolyurie bei Ratten einer übermäßigen Wassereinnahme zuzuschreiben sei.

Heute ist man anderer Meinung, denn wenn dies der Fall wäre, so müßte die Reaktion auf Vasopressin bei den mit Lithium behandelten Ratten und den Ratten mit vergleichsweiser Polyurie, die durch Glucoseeinnahme hervorgerufen wurde, ähnlich sein. Das ist aber nicht der Fall.

Die mit Lithium behandelten Ratten zeigten kein - oder geringes Ansprechen auf Vasopressin, während die mit Glucose behandelten Ratten eine deutliche Konzentrierung des Urins zeigten.

Lithium muß eine spezifische vasopressinhemmende Aktivität besitzen. Dies würde auch die Polyurie und das Nichtansprechen auf exogenes Vasopressin erklären.

Nach S c h o u (1974) beruhen die Polyurie und die Polydipsie auf einer verminderten Ansprechbarkeit der Niere auf Vasopressin, wobei Lithium die vasopressinstimulierte Aktivität der renalen Adenocyclase, die ja der Angriffspunkt des antidiuretischen Hormons ist, hemmt.

Dadurch ist nach D o u s a und Mitarbeiter (1970) eine Unterdrückung oder eine Hinderung der Bildung von 35 Adenosin-Monophosphat gegeben.

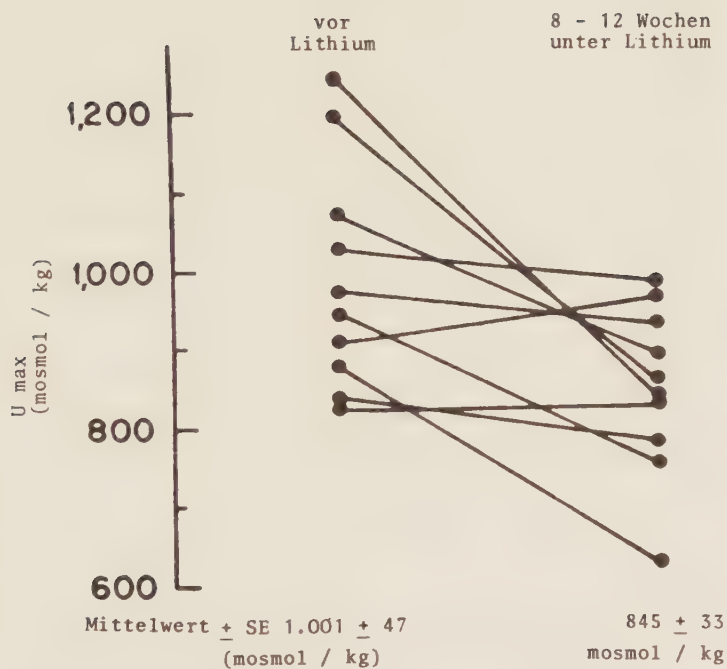
Da nun aber dieses Enzym nach S u t h e r l a n d und Mitarbeiter (1968) für das Ansteigen der Permeabilität in den Sammelröhren verantwortlich ist, resultiert seine Hemmung immer in einer Verringerung der Wasserpermeabilität und im Verlust von übermäßig großen Mengen Wasser durch die Niere.

F o r r e s t und Mitarbeiter (1975) untersuchten bei verschiedenen Patienten, die unter einer Lithiumtherapie standen, die Fähigkeit der Niere, Urin maximal zu konzentrieren. Sie führten diese Versuche vor und 8 - 12 Wochen nach Beginn der Therapie durch. (Siehe Abbildung 1, S. 77)

Es zeigte sich bei allen Patienten ein deutlicher Abfall der Konzentrationsfähigkeit.

Wie verhält sich nun Natrium zur durch Lithium verursachten Polyurie? Da die Lithiumclearance, wenn die Verminderung auf eine negative Na-Bilanz zurückgeht,

Abbildung 1



$U_{\max}$ bei 10 Patienten ohne Polyurie, die vor und während der Lithiumbehandlung untersucht wurden.

durch NaCl Infusionen bei Intoxikation angehoben werden kann, erklärt S h o u (1974).

Der Organismus hält bei negativer Na-Bilanz durch Steigerung der Rückresorption in den Nierentubuli Wasser zurück.

Die Rückresorption von Lithium ist ebenfalls gesteigert, weil es in der Niere wie Na behandelt wird.

Bei einer normalen Lithium-Clearance erfolgt kein Anstieg auf höhere Werte durch NaCl.

Man geht heute von der Annahme aus, daß, wie bei Rattenversuchen gezeigt, der toxische Effekt von Lithium durch eine geringe Na-Einnahme potenziert - und durch eine hohe Na-Einnahme reduziert wird.

S c h o u (1957) und D a v i s und Mitarbeiter (1971) behaupten daher, daß eine renale Insuffizienz während niedriger Na-Einnahme schneller erreicht wird, besonders, wenn gleichzeitig auch das Serumlithiumniveau hoch ist.

Nach D a v i s und Mitarbeiter (1971), H o c k m a n n und Mitarbeiter (1974), G u t m a n n und Mitarbeiter (1973) und S i n g e r und Mitarbeiter (1972) vermindert Lithium den Transport von Na beim Menschen, bei Ratten und in der Krötenurinblase.

Es ist jedoch so, daß die Na-Rückresorption im aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife und dem distalen Tubulus im ganzen normal ist.

F o r r e s t (1974) und S a l o m o n (1967) stellten bei Rattenversuchen fest, daß der Effekt der Verminderung des Na-Transports nicht so groß ist, daß er das cortico-medullare Gefälle von Na zerstören könnte und daher auch nicht die Polyurie, die durch Lithium hervorgerufen wird, erklären kann.

Eines der Hauptkriterien für den nephrogenen Diabetes insipidus ist die Reaktionslosigkeit auf exogenes Vasopressin. Wie in vielen Fällen berichtet, vermag die Niere eines mit Lithium behandelten Patienten den Urin auch auf iv-Gaben von Vasopressin nicht wesentlich zu konzentrieren. Das heißt also, daß Lithium, wie schon berichtet, die Aktivität des ADH auf die Adenylcyclase hemmt.

Schon S i n g e r und Mitarbeiter (1972) und F o r r e s t und Mitarbeiter (1974) berichteten dieses Phänomen bei einem Großteil der Patienten, die mit Lithium behandelt wurden.

Ebenso berichteten H a r r i s und J e n n e r (1969), daß LiCl Infusionen eine konsistente Hemmung der Aktion des exogenen Vasopressin hervorrufen.

Man fand, daß Lithium im Nierengewebe konzentriert ist und, daß die Lithiumaufnahme durch die Krötenurinblase und das Froschhautepithel, durch ADH stimuliert wird. Da Amiloride die Aufnahme von Lithium durch die Krötenurinblase und das Epithel abblockt, und Amiloride die durch Lithium induzierte Hemmung des Wasserflusses verhindert, ist die Aufnahme des Lithiums durch das Nierenepithel wesentlich für seine Aktion.

Die Lithiumaufnahme macht das Epithel in gewisser Weise reaktionslos gegenüber ADH.

Da die Niere von Patienten, die Lithium erhielten, nicht auf exogenes Vasopressin ansprach und somit keine Therapieerfolge bei der Polyurie zu erreichen war, führten F o r r e s t und Mitarbeiter (1974) bei Patienten und Ratten Versuche auch mit anderen Medikamenten durch.

Sie fanden bei polyurischen Patienten, die Lithium erhielten, keine Reaktion auf Vasopressin oder Chlorpropamide,

aber eine leichte Besserung auf Chlorothiazide.

Bei all diesen durchgeführten Versuchen blieb die Serumlithiumkonzentration im therapeutischen Bereich (0,5 - 1,5 mVal/l). Sie führten diesen Versuch an 3 Patienten mit besonders schwerer Polyurie (6 - 9,2 l/die) durch. Diese Patienten erhielten während der Behandlungsdauer 4g NaCl. Nach 4 Tagen erhielten sie Vasopressin für 4 Tage. Danach Chloropropamide 500 - 750 mg für 4 Tage und Chlorothiazide 0,5 - 1,0 g für 7 Tage.

Das Urinvolumen wurde nach Verabreichung von Vasopressin und Chloropropamiden nicht wesentlich reduziert, und auch die Urinkonzentration zeigte keine Änderung. Bei all diesen Patienten war aber ein deutlicher Rückgang der Polyurie nach Anwendung von Chlorothiaziden feststellbar.

Bei Tierversuchen mit normalen -, Brattleboro Ratten und mit Lithium behandelten Ratten kamen im wesentlichen dieselben Ergebnisse heraus.

Die normalen Tiere hatten eine vergleichsweise Polyurie durch Glucose-Einnahme.

F o r r e s t und Mitarbeiter (1974) führten bei diesen Tieren auch Versuche mit dcAMP durch. Nach Verabreichung von Vasopressin i.v. (5-10 mV/kg) produzierten die normalen - und die Brattleboro Ratten konzentrierten Urin.

Bei mit Lithium behandelten Ratten tratkaum eine Veränderung auf.

Kurze i.v.-Gaben von dcAMP produzierten ebenfalls konzentrierten Urin bei normalen - und Brattleboro Ratten. Vergleichsweise Gaben von dcAMP bei mit Lithium behandelten Ratten führten zwar zu einem leichten Ansteigen der Konzentration, die Plasma-Osmolalität aber wurde nicht erreicht.

Der Urin blieb also hypotonisch gegen das Plasma und das Urinvolumen wurde nicht reduziert. (Siehe Abbildung 2, S. 82)

Bei Menschen verhält es sich etwas anders.

Hier fand sich eine Reduktion der Polyurie und ein Ansteigen der Urinkonzentration nach Verabreichung von Chlorothiaziden und diese stehen im Einklang zu Ergebnissen, die auch schon beim hereditären nephrogenen Diabetes insipidus gefunden wurden.

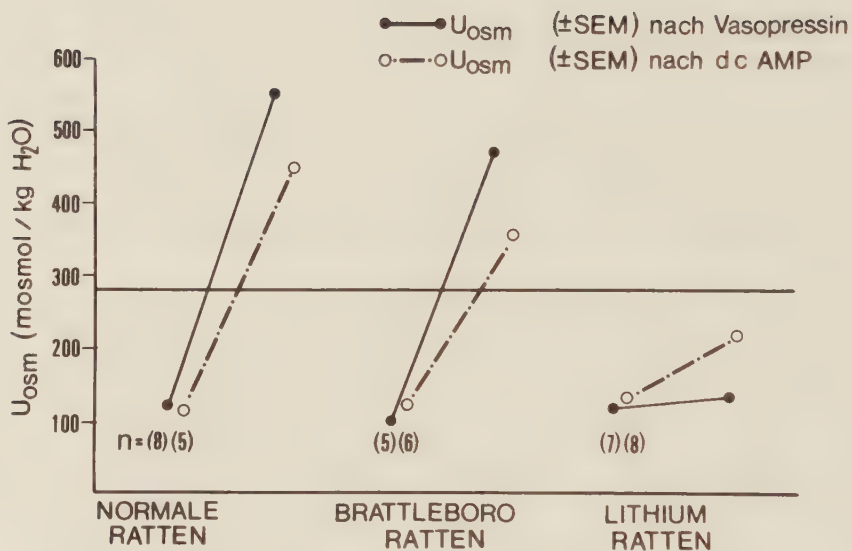
Während die antidiuretische Wirkung der Chlorothiazide noch nicht ganz verstanden wird, ist es wahrscheinlich, daß dieses Mittel die Wasserausscheidung im distalen Nephron reduziert als eine Konsequenz der Na-Ausscheidung und erhöhter fraktionierter Rückresorption von Na und Wasser im proximalen Tubulus.

Eine kleine Besonderheit wurde dabei von F o r r e s t und Mitarbeitern (1974) gefunden. 2 Patienten zeigten nach einem Durstversuch und Verabreichung von Vasopressin ein wesentliches Ansteigen des Urinvolumens um jeweils 60 % und 58 %. Bei diesen Patienten scheint Lithium die Synthese oder die Freisetzung von Vasopressin gehemmt zu haben.

So unklar der exakte Wirkungsmechanismus von Lithium ist und so ungenau der Ort seiner Aktivität, so unklar ist auch der Zeitpunkt des Auftretens der Polyurie und der Polydipsie.

R a m s e y und Mitarbeiter (1972) zeigten dies in einer eindrucksvollen Studie an 3 Patienten, die mit Lithium behandelt wurden. Bei diesen Patienten ware keine Vorkrankheiten, die eine Nierenfunktion beeinträchtigen

Abbildung 2



Größte Auswirkung einer einzelnen i.v.-Injektion von Vasopressin (5 - 10 mVal/kg) und dcAMP (15 - 12 mg/kg) auf U_{osm} während der Diurese bei normalen -, Brattleboro Ratten und bei durch Lithiumeinnahme polyurischen Ratten. Die Werte sind Mittelwerte.

könnten, bekannt.

Die 3 Versuchspersonen zeigten den unterschiedlichen Zeitpunkt des Auftretens der Toxizität und die verschiedenen Auswirkungen auf die Konzentrationsfähigkeit der Niere, die von einem völligen Unvermögen, Urin zu konzentrieren, bis zu Teildefekten reichten.

Fall 1.

Ein 27 Jahre alter Mann hatte eine 6 Jahre alte Anamnese einer manisch-depressiven Krankheit.

Er wurde stationär mit Lithiumcarbonat behandelt.

Während der ersten 2 Wochen der Therapie betrug das Urinvolumen zwischen 1 und 2 Liter.

Während der nächsten 4 Wochen stieg das Volumen gradlinig bis auf 4 - 8 l an. (Siehe Abbildung 3, S. 84)

Nach seiner Entlassung klagte er weiterhin über Polyurie und Polydipsie.

6 Wochen später wurde er wieder eingeliefert. Sein Urinvolumen betrug nun über 8 l/die.

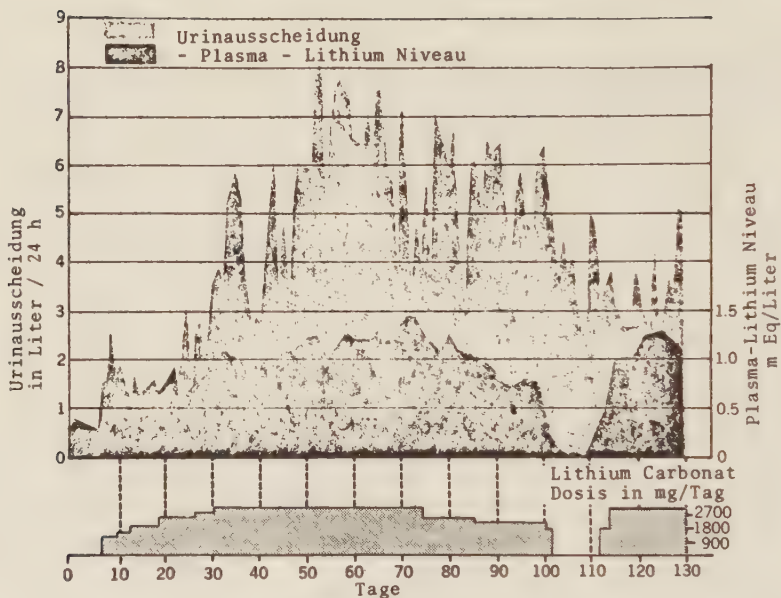
Das Plasmalithiumniveau war mit 0,99 mVal/l im therapeutischen Bereich. Auch nach dem Durstversuch und nach Vasopressin wurde keine Konzentration erreicht. (Siehe Tabelle 1, S. 85).

Beim Patienten 2 verhielt es sich anders.

Er wurde mit Lithiumcarbonaten behandelt. In der 1. Behandlungsphase zeigte er kein Einsetzen von Polyurie und Polydipsie, und der Patient setzte die Therapie ab.

6 Monate später war eine erneute Therapie notwendig. Während der ganzen 6-wöchigen Behandlung klagte der Patient nicht über gesteigertes Durstgefühl.

Abbildung 3



Urinausscheidung, Lithiumserumniveau und Lithiumcarbonat-Dosierung während des Krankenhausaufenthaltes.

Tabelle 1

Ergebnisse des Durstversuchs bei Patient 1

Dauer des Versuchs (Stunden)	Plasma-Osmolalität mOsm/kg	Urin-Osmolalität mOsm/kg	Urin-Volumen ml*	Körpergewicht Pfund
0	298			208
2		159	580	207
3		102	680	205
4	298			
5		161	460	205
6		137	480	203
7		170	555	202
8	307			
9		172	450	202
10 **				
11		151	235	201
12	314	167	330	200

* Gesamturinvolumen in 12 Stunden waren 3,77 ml

** Patient erhielt 5 Einheiten Vasopressin Injektion.

Erst 2 Monate nach Wiederaufnahme der Therapie bemerkte der Patient Polyurie.

Zu diesem Zeitpunkt betrug die Lithiumdosis 1,5 g/die und sein Lithiumplasmaniveau war 1,21 mVal/l.

Das Urinvolumen erreichte ca. 4 l.

Nach einem Durstversuch war die Plasmaosmolalität hoch, aber dennoch wurde kein Urin konzentriert.

Die Größe der Konzentration betrug 430 mOsm/kg.

Wieder anders verhielt es sich im 3. Fal.

Schon kurz nach Beginn der Therapie stieg das Urinvolumen auf 2,8 l/die an und blieb es etwa 10 Tage lang.

Danach schwankte das Volumen beträchtlich. Es fanden sich Werte zwischen 0,5 und 3,5 l/die.

Nach einigen Wochen stieg aber das Volumen plötzlich auf 6 l/die an. Der Patient erhielt 2,4 g Lithium/die. Das Plasma-riveau betrug 0,98 mVal/l. Nach einem Durstversuch fand sich bei diesem Patienten eine mäßige Urinkonzentration von 457 mOsm/kg. Nach Verabreichung von Vasopressin betrug diese sogar 553 mOsm/kg.

Diese 3 Fälle legen also den unterschiedlichen Zeitpunkt des Eintretens der Polyurie und der Polydipsie dar.

Sie stehen im Einklang mit Untersuchungen von A n g r i s t und Mitarbeitern (1970), die ebenfalls große zeitliche Schwankungen beobachtet hatten. So berichteten sie über einen Patienten, der innerhalb von 2 Wochen eine ausgeprägte Polyurie bekam und über einen anderen, bei dem diese Symptome erst 7 Monate später auftraten. Diese Fälle zeigen aber auch, daß trotz Lithiumbehandlung ein vollständiger Defekt im distalen Tubulus nicht aufzutreten braucht.

Man kann heute noch nicht sagen, ob ein partieller Defekt in einen totalen übergeht, oder ob die normale Konzentrationsfähigkeit während der andauernden Lithiumtherapie zurückkehren kann.

Sowohl A n g r i s t und Mitarbeiter (1970) wie auch L e e und Mitarbeiter (1971) berichteten von Patienten, die innerhalb 3 - 4 Wochen nach Absetzen der Therapie eine normale, oder weit gebesserte Nierenfunktion aufzuweisen hatten.

L e e und Mitarbeiter (1971) berichteten aber auch über einen Fall, bei dem die Niere eines Patienten nach Absetzen

der Therapie auch nach 8 Wochen die Konzentrationsfähigkeit noch nicht völlig zurückgewonnen hatte.

Da Lithium fast ausschließlich durch die Niere ausgeschieden und das Serumlithiumniveau daher durch die Höhe der Dosis und der renalen Ausscheidung von Lithium bestimmt ist, ist es klar, daß die Einnahme von nierenschädlichen Substanzen die Toxizität der Niere fördert. P e t e r s e n und Mitarbeiter (1974) berichteten, daß T h o m s e n und S c h o u bereits 1968 Versuche mit Lithium behandelten Ratten durchgeführt hatten, um den Einfluß der Diuretika zu erforschen. Sie fanden, daß bei Ratten nur die Anwendung von Hydrochlor-Thiaziden zu einer Reduktion der Lithiumclearance von 30 - 35 % führte.

P e t e r s e n und Mitarbeiter (1974) haben also Versuche mit Lithium bei Patienten durchgeführt, die unter einer Langzeitbehandlung mit Thiaziden standen. Es wurden Versuche an 22 Patienten durchgeführt, die alle Ödeme verschiedener Ursachen hatten und daher unter diuretischer Therapie standen.

Es zeigte sich bei den Patienten insgesamt eine signifikante Abnahme der Lithium-Cléarance.

Es wurde schon früher gezeigt, daß die renale Lithium-Clearance in Wechselbeziehung zur Creatininclearance und zur Na-Ausscheidung steht.

Man hat daher geprüft, ob der Abfall der Lithiumclearance während der Thiazidbehandlung durch eine Änderung von einer dieser Varianten verhindert werden könnte.

Dabei zeigte sich, daß die mittlere Creatininclearance im wesentlichen gleich war, ob die Patienten nun Thiazid erhielten (78 ml/Min) oder nicht (84 ml/Min.).

Die mittlere Na-Ausscheidung war jedoch während der Thiazidbehandlung irgendwie höher als vorher oder nachher.

P e t e r s e n und Mitarbeiter (1974) fanden, daß die Lithiumclearance stieg, wenn die Na-Ausscheidung stieg, sowohl wenn Thiazide gegeben wurden, als auch vor oder nach der Behandlung (siehe Abbildung 4, S. 89).

Die Thiazidbehandlung verringerte also die Lithiumclearance in allen Phasen der Na-Ausscheidung.

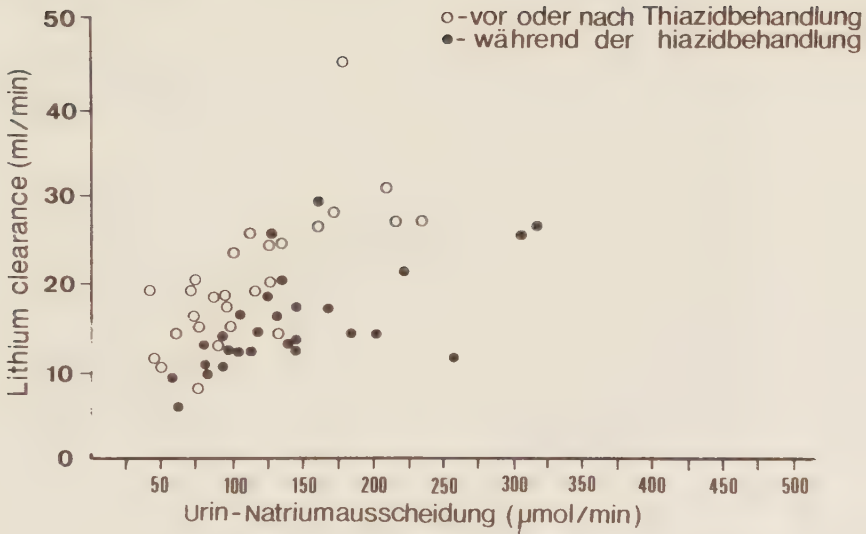
Man fand bei diesen Versuchen, daß das Absinken der Lithiumclearance während der Thiazidbehandlung nicht durch eine Änderung der Creatininclearance oder der Na-Ausscheidung ausgeschaltet werden kann, aber daß sie das Resultat der Thiazidbehandlung sein muß.

P e t e r s e n und Mitarbeiter (1974) berichteten, daß T h o m s e n und S c h o u in vielen Tierversuchen festgestellt hatten, daß Lithium mit Natrium im proximalen Tubulus reabsorbiert wird, wo Thiazide nur einen kleinen oder gar keinen Effekt ausüben. Lithium wird wenig oder gar nicht in den mehr distalen Teilen des Nephrons reabsorbiert, wo die Thiazide ihre Hauptaktivität haben.

Daraus folgt, daß die Langzeittherapie mit Thiaziden zu einem Ansteigen der Lithium-Rückresorption mit daraus folgender Abnahme der Lithiumclearance sogar unter Umständen führt, bei denen die Na-Ausscheidung nicht geändert ist. Die Konsequenz daraus ist, daß Diuretika nur mit Vorsicht bei Patienten, die unter einer Lithiumtherapie stehen, angewendet werden sollen.

Ihre Langzeitbehandlung sollte von einer häufigen Bestimmung der Serumlithiumkonzentration begleitet sein. Wenn diese ansteigt, sollte die Lithiumdosis reduziert, oder die Behandlung mit Diuretika abgesetzt werden.

Abbildung 4



Renale Lithiumclearance, gegenübergestellt der Na-Ausscheidung im Urin bei einem Patienten, während, bevor oder nach der Thiazidbehandlung.

Sie ist ohnehin nur bei Bluthochdruck oder wie D e -
m e r s und H e n i n g e r (1970) berichten, bei
Ödemen angezeigt.

W a l d m a n n und Mitarbeiter (1976) geben als Kontra-
indikation bei Lithiumtherapie an:

- 1.) Nierenerkrankungen mit einer Minderung der Ausscheidungs-
funktion
- 2.) Erkrankungen, die eine kochsalzarme Diät oder Diuretika
erfordern.

In der Regel ist das Auftreten von Polyurie und Polydipsie
reversibel nach Absetzen der Lithiumtherapie und führt zu
keinen weiteren Komplikationen.

M a r t i n e z - M a l d e n a d o und Mitarbeiter
(1973) beschrieben aber einen Fall von tödlichem Ausgang.
Bei diesem Patienten - einem 52-jährigen Mann, der unter
Langzeitlithiumtherapie stand - wirkte das plötzliche
Auftreten eines Diabetes mellitus mit, obwohl früher kein
Verdacht auf einen Diabetes aufgetreten war. Er entwickel-
te Polyurie bis zu 7,6 l/die, die sich resistent auf Vaso-
pressin zeigte. Der Patient, der auch einige andere toxi-
sche Erscheinungen zeigte, starb kurze Zeit nach seiner
stationären Aufnahme.

Lithiumnebenwirkungen auf das Herz

Die Auswirkung therapeutischer Dosen von Lithium auf das menschliche Myocard wird in der Regel als gutartig bezeichnet. In früheren Zeiten glaubte man an keine Komplikationen von seiten des Herzens nach einer Lithiumbehandlung. Erst in jüngster Zeit wurde der cardialen Überwachung während der Lithiumeinnahme gesteigerte Bedeutung zugemessen und man fand auch einige Nebeneffekte des Lithiums am Herzen. Wie die anderen Lithiumnebenerscheinungen wurden auch die cardialen Seiteneffekte größtenteils als reversibel gefunden.

Eine potentielle Schädigung des Herzmuskels durch Lithium resultiert nach K l e i n e r t (1974) beim Erreichen entsprechender Konzentrationen einmal aus einer unmittelbaren toxischen Gewebsschädigung, zum anderen sind wohl auch Störungen des Myocardstoffwechsels infolge kompetitiver Mechanismen mit Veränderungen des Kaliumgleichgewichtspotentials von Bedeutung. Es ist aber auch eine zumindest kurzfristige Beeinflussung der Natriumkonzentration zu diskutieren. Eine Abnahme der Natriumkonzentration im Serum führt zu einer Abflachung des Schrittmacherpotentials und damit zur Verlangsamung der Herzfrequenz.

Bei verschiedenen Tierversuchen zeigt sich, daß Lithium das Natrium bei der Erzeugung eines Aktionspotentials ersetzen kann. Lithium wird nur 1/10 - 1/25 so schnell ausgeschieden wie Natrium. Weiterhin fand man, daß die Ausscheidung von Lithium nicht von dem obligatorischen Einfluß von Kalium begleitet wird, die sich bei der Natriumverdrängung einstellt.

Man fand auch während der Lithiumbehandlung bei Tieren beständige elektrokardiographische Veränderungen, die nicht

zu unterscheiden sind von denen einer Hyperkaliämie, und man glaubt, daß sie durch eine direkte Verdrängung des Kaliums aus der Zelle durch Lithium hervorgerufen werden, was trotz intrazellulärer Erschöpfung des Kaliums in einer Anhebung des Serumkaliums resultiert.

Beim Menschen verhält es sich etwas anders.

Hier fanden D e m e r s und Mitarbeiter (1971) und K l e i n e r t (1974), aber auch S c h o u (1963) elektrokardiographische T-Wellenabflachungen, die mit Hypokaliämie in Einklang standen. Man weiß ja von hypokaliämischen Zuständen, daß sie die Repolarisation verlängern und das Auftreten von Arrhythmien und ektopischen Schlägen fördern.

S i n g e r und R o t e n b e r g (1973) stellten bei ihren Studien fest, daß das Lithium bereitwillig in die Herzzellen eindringt, es aber von dort nicht völlig durch Kalium verdrängt werden kann. Auf diese Weise ersetzt Lithium etwas intrazelluläres Kalium, welches dann in das umgebende Medium diffundiert. Diese Elektrolytveränderungen wurden von S c h o u (1963) und von D e m e r s und Mitarbeiter (1971) für die T-Wellen-Abflachung verantwortlich gemacht.

Die T-Wellenabflachung oder sogar der T-Wellenverlust sind die erste bekannt gewordene Nebenerscheinung am Herzen während der Lithiumbehandlung. Es ist allerdings auch die geringste und vom Patienten subjektiv nicht empfundene Nebenwirkung.

Bei früheren unregelmäßigen Kontrollen kam man zu dem Ergebnis, daß das Abflachen der T-Wellen im EKG bei Patienten, die unter Lithiumbehandlung standen, ca. 20 - 30 % betragen würde.

Dem widersprachen D e m e r s und H e n n i n g e r (1971), die gezielt Patienten auf eine T-Wellenabflachung untersuchten. Sie fanden dabei ein 100 %iges Eintreten

einer T-Wellenabflachung. Sie wurden von P f e i f f e r und Mitarbeitern (1969) bestätigt, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen. Diese große Diskrepanz zwischen 20 - 30 und 100 % läßt sich aber daraus erklären, daß die T-Wellenabflachung im großen und ganzen eine kleine Amplitude hat und daß eine große Anzahl von Brustwand- und Extremitätenableitungen über längere Zeit notwendig sind.

Da die praecordialen Ableitungen sensibler auf T-Wellenänderungen reagieren, benützten D e m e r s und H e n n i n g e r (1971) vor allem diese Ableitungen. Sie führten EKG Versuche an 6 manisch-depressiven Patienten durch, die Lithium erhielten. Die Versuchsreihe wurde als Doppelblind-Placebostudie durchgeführt und gliederte sich in 3 Phasen:

- 1.) Placeboperiode vor der Lithiumkarbonatbehandlung.
- 2.) Zeit der Lithiumbehandlung.
- 3.) Placeboperiode nach der Lithiumbehandlung.

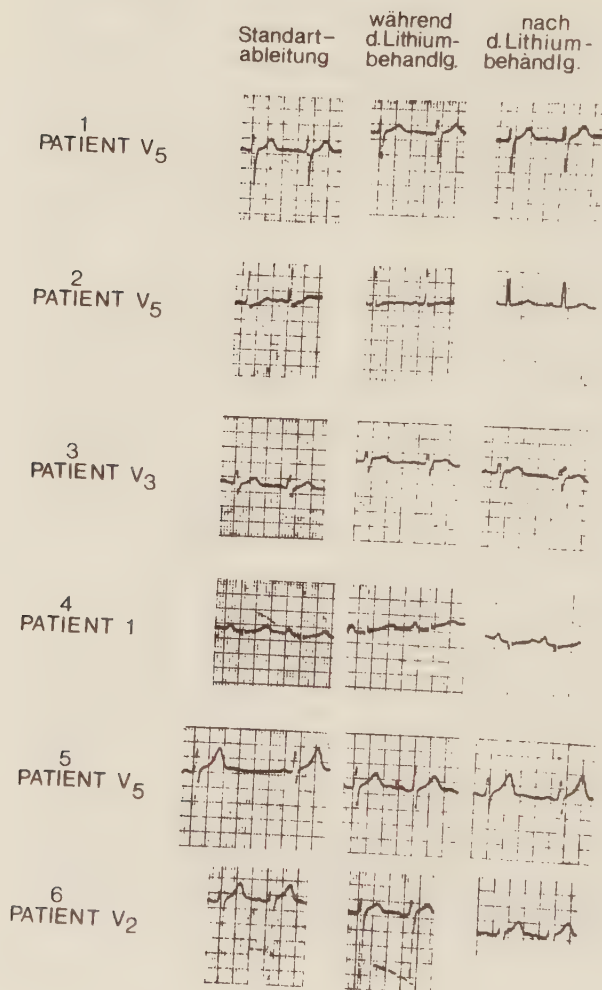
Die Patienten standen während des Versuchs alle auf einer streng eingehaltenen Natriumdiät. Man fand bei allen 6 Versuchspersonen T-Wellenabflachungen während der Lithiumbehandlung. Ansonsten wurden keine EKG-Veränderungen bemerkt. (Siehe Abbildung 1, S. 94).

Keiner der Patienten klagte über cardiovasculäre Symptome wie Orthopnoe, Dyspnoe oder Brustschmerzen. Man fand bei den Patienten keine direkte Beziehung zur Natriumeinnahme und zum Lithiumserumspiegel. Im allgemeinen fanden sich folgende Ergebnisse:

- 1.) EKG-T-Wellenabflachung tritt gewöhnlich innerhalb von 5 Tagen nach Beginn der Lithiumbehandlung auf (P f e i f f e r und Mitarbeiter (1969) berichten von Änderungen der Herzaktivität schon innerhalb von 1 - 2 Stunden nach einer Einzeldosis Lithiumkarbonat).

Abbildung 1

T-Wellenänderungen bei 6 Patienten während der Lithium-behandlung



- 2.) Aufgrund der großen Variabilität von Tag zu Tag gibt es keine tägliche Beziehung zwischen der Zahl der EKG Ableitungen mit T-Wellen-Depression und der Lithiumkonzentration. (Siehe Abbildung 2, S. 96)
- 3.) Ableitungen mit T-Wellenabflachung kehren gewöhnlich zu Vorbehandlungswerten innerhalb von 3 - 5 Tagen zurück, wenn Lithium abgesetzt wird.

So häufig auch das Auftreten von T-Wellenabflachungen im EKG bei lithiumbehandelten Patienten ist und so unbemerkt es von dem Patienten bleibt, so sollte es doch eine gewisse Beachtung finden, da einige andere cardiale Nebenerscheinungen mit T-Wellenabflachung im EKG beginnen. Die T-Wellenabflachung kann somit teilweise auch als Prodromalzeichen einer beginnenden cardialen Lithiumintoxikation gesehen werden. Eine besonders schwerwiegende Nebenwirkung der Lithiumbehandlung auf das Herz ist die ausgeprägte Myocarditis, die zum Teil tödlich verläuft.

T a n g e n d a h l u n d G a u (1972) entdeckten bei ihren Untersuchungen an einem 46-jährigen Mann eine symptomatische vorzeitige Ventrikelkontraktion, die mit der Lithiumeinnahme in Verbindung gebracht wurde. Dieser Patient erhielt seit 1 Jahr Lithiumkarbonat in einer Dosis von 300 mg 4 x täglich. Sein Lithiumserumniveau betrug 0,6 - 0,9 mVal/l. Zusätzlich zu multiplen extopischen Schlägen wurden multiple abgegrenzte vorzeitige Kontraktionen des Ventrikels beobachtet. (Siehe Abbildung 3, S. 97)

Nach Absetzen des Lithiums verschwanden die ectopischen Schläge völlig. Ruhe- und Belastungs-EKG waren normal. Wegen wiederauftretender Manie mußte Lithium wieder eingesetzt werden und bereits kurze Zeit später bemerkte der Patient ein intermittierendes dumpfes Gefühl in der Brust,

Abbildung 2

Beziehung zwischen der Zahl der EKG-Ableitungen, die einen T-Wellen-Abfall - EKG zeigen, zu Lithiumserumspiegel und zur täglichen oralen Lithiumcarbonat-Dosis der Patienten 1 und 6.

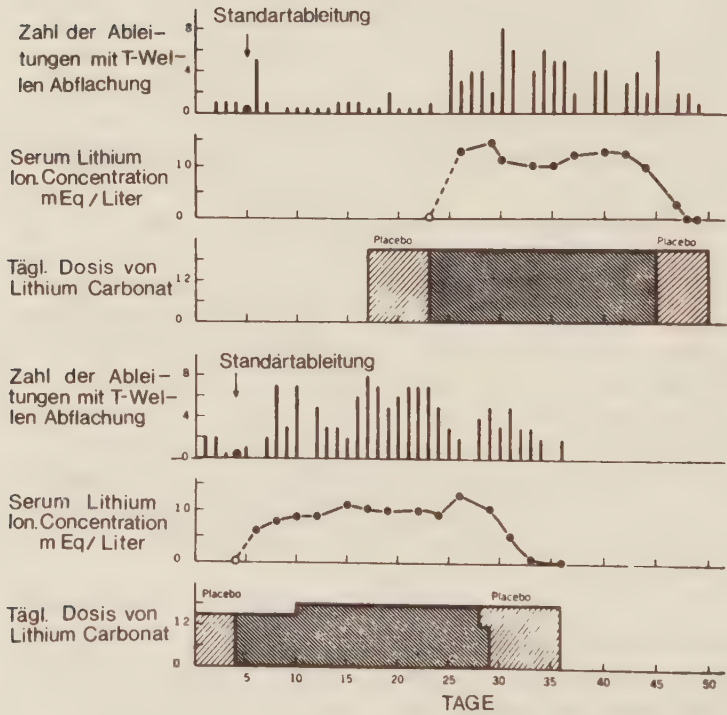


Abbildung 3

Gehäufte vorzeitige Ventrikelkontraktionen im EKG.



das besonders bei körperlicher Anstrengung hervortrat. Seine Pulsfrequenz betrug 135/Min. und der Rhythmus war irregulär. Das Lithiumniveau betrug zu dieser Zeit 0,6 mVal/l. Lithium mußte erneut abgesetzt werden und die Extrasystolen verschwanden wieder vollständig.

Der relativ harmlose Verlauf dieser Nebenwirkung bei einem Lithiumserumniveau, das sicher im therapeutischen Bereich lag, lassen den Schluß zu, daß es sich bei diesem Patienten nicht um eine ausgeprägte Myocarditis, sondern lediglich um die Reizung des Herzmuskelgewebes handelte. Gerade bei solchen Fällen ist Vorsicht mit der Lithiumbehandlung geboten und eine dauernde cardiologische und serologische Überwachung notwendig, da Myocardreizung zwangsläufig bei andauernder Noxe zum Vollbild einer Myocarditis führt.

Das erste Mal wurde eine Myocarditis als Nebenwirkung der Lithiumbehandlung, die zugleich einen tödlichen Ausgang nahm, von T s e n g (1971) beschrieben.

Der Patient stand unter Langzeitlithiumtherapie und seine cardialen Nebenwirkungen begannen mit T-Wellenabflachung. Kurz darauf entwickelte sich eine ausgeprägte Tachyarrhythmie und der Patient verstarb vermutlich an Kammerflimmern.

T s e n g (1971) fand bei diesem Patienten postmortem eine ausgeprägte Myocardfibrose mit Rundzellinfiltrationen. Bei der Untersuchung von Myocard und Gehirn fand er hohe Lithiumkonzentrationen. Im Herzen betrug diese 1,5 mg Lithium pro Gramm Herzmuskelgewebe.

Da S c h o u (1958) bereits früher eine ungewöhnlich hohe Lithiumkonzentration im Muskel entdeckte, die mehr als doppelt so hoch war wie die im Serum, schloß T s e n g (1971), daß dies auch auf den Herzmuskel übertragen werden

könne. Die oben erwähnte Untersuchung könnte dies bestätigen.

S w e d b e r g und W i n b l o d (1974) schrieben ebenfalls kürzlich über den Fall einer tödlich verlaufenden Myocarditis, die der Langzeitlithiumbehandlung zuzuschreiben ist. Sie unterstrichen damit die Behauptungen von T s e n g (1971) vom möglichen Auftreten einer Myocarditis.

Es handelte sich bei diesem Fall um eine 46-jährige Frau, die unter Lithiumdauertherapie stand (2 1/2 Jahre). Sie wurde wegen enormer Gewichtszunahme eingewiesen. Die serologischen Untersuchungen waren größtenteils normal. Es fand sich nur ein leichter Hyperthyreodismus, weswegen eine Thyroxintherapie eingeleitet wurde. Die Thoraxaufnahme zeigte eine Herzvergrößerung und einen leichten rechtsseitigen Pleuraerguß. Das EKG ließ eine Sinustachykardie von 100/Min., geringe Spannung an den Extremitätenableitungen und ein generelles Abflachen der T-Wellen erkennen. Es wurde hier keine Arrhythmie bemerkt. Es kam zur Ausbildung einer Herzdekompensation, die auf Verabreichung von Digitalis und diuretischen Präparaten wieder verschwand. Der Patient verstarb jedoch kurz darauf. Man nimmt nun an, daß der Patient an Kammerflimmern gestorben ist, obwohl Lithium bereits seit 5 Monaten abgesetzt war.

Bei der Autopsie fand man eine gering ausgebildete Ventrikelhypertrophie mit Myocardschädigungen. Es zeigten sich keine Verengungen der Coronargefäße. Man fand, wie dies auch bei T s e n g (1971) der Fall war, tiefgreifende Veränderungen am Myocard und der Schilddrüse mit gesteigerter Fibrose und einer mäßigen Myocarditis. Es wurde eine schwere ideopathische Myocard-Dysfunktion gefunden ohne jegliches Anzeichen einer ischämischen Herzkrankheit. Da die Coronargefäße normal waren, konnte eine myocardiale Ischämie als Grund der Fibrose aller Wahrscheinlichkeit

nach ausgeschlossen werden. Da man keinen anderen Grund für die Myocardveränderungen fand, schrieben S w e t- b e r g und W i n b l o d (1974) diese der Lithium- behandlung zu.

Schon früher durchgeführte Versuche bei Hunden hatten bei verlängerter Lithiumanwendung einen Abfall des Herzausstoß- volumens und des intraventrikulären Drucks ergeben. Nach S i n g e r und Mitarbeiter (1973) mag dies möglicher- weise einer Steigerung des Adenylcyklasesystems zuzu- schreiben sein, das daher Auswirkungen - z.B. Glucagon und Betarezeptorstimulantien - mit negativ inotropen Aus- wirkungen reduziert. Auch dieser Fall zeigt wieder in al- ler Deutlichkeit das Auftreten von cardialen Intoxikatio- nen während einer Dauertherapie mit Lithium. Gerade aus ihm geht hervor, daß Lithium als Dauermedikation angewendet, eine irreparable toxische Schädigung am Herzmuskel hervor- rufen kann. Die Patientin hatte ja schon 5 Monate kein Lithium mehr erhalten, als sie starb.

Es dürfte dies auch mit der hohen Lithiumkonzentration im Herzmuskel zusammenhängen, die wie schon gesagt wurde, wesentlich über dem Lithiumserumniveau liegt.

Auch in diesem Fall begann die cardiale Nebenwirkung mit leichten T-Wellenabfällen und es ist ratsam, bei den ge- ringsten Anzeichen einer cardialen Intoxikation das Li- thium sofort abzusetzen.

Ähnliche Fälle berichteten auch andere Autoren, denen Patienten starben, nachdem sie zuerst T-Wellenabfall und später Vorhofflattern, Arrhythmie und Pulsdefizit ent- wickelten.

Im Gegensatz dazu beschrieb K l e i n e r t (1974) einen Fall von ausgeprägter Bradykardie als Folge einer Lithiumbehandlung. Der Patient wurde nach einem Adam- Stockes Anfall eingeliefert. Man fand eine Hypotonie mit einer Pulsfrequenz von 20 - 25/Min. Im EKG zeigte sich

eine AV-Dissoziation vom Indifferenztyp mit SA-Blockierung und einem Ersatzrhythmus. Auch von T s e n g (1971) waren schon ein AV-Block und ein Block des rechten Astes des His'schen Bündels beschrieben worden. Man nahm daher an, daß ihr Reizursprung in knotennahen Abschnitten des His'schen Bündels liegt. (Siehe Abbildung 4, S. 102)

Bei diesem Patienten fand sich zusätzlich ein starkes Kaliumdefizit von 2,5 mVal/l. Der Serumlithiumspiegel war mit 2,15 mVal/l bereits im toxischen Bereich. Dieser Fall machte darauf aufmerksam, daß Intoxikationen auch an anderen Stellen als am Herzmuskel angreifen können und so schenkte man nun auch mehr den Reizbildungs- und Reizleitungszentren Aufmerksamkeit.

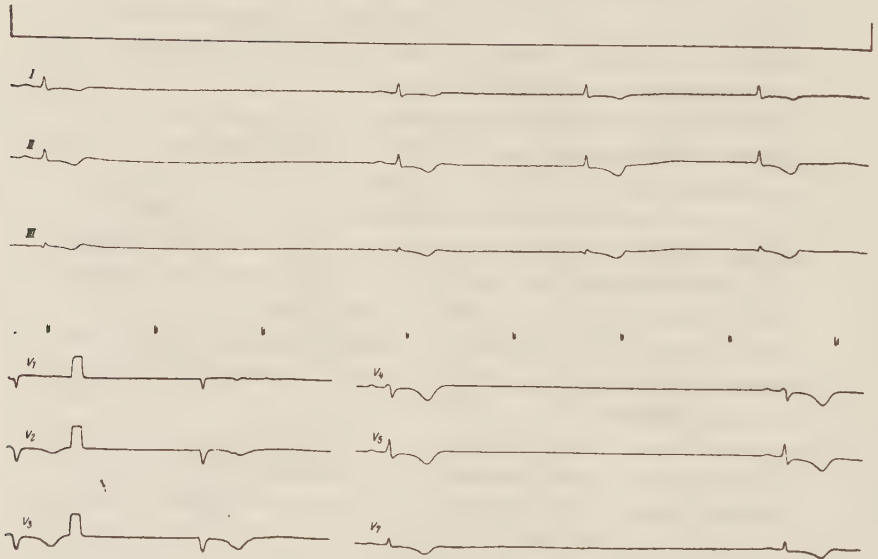
Besondere Bedeutung kam dabei den von Lithium erzeugten Sinusknoten-anomalien zu, die sich durch Bradykardie, Arrhythmie und atriale Veränderungen auszeichnen. Neben diesen Begleiterscheinungen ausgehend vom Sinusknoten, zeigten sich in Übereinstimmung der Autoren keine anderen malignen Anzeichen und sie waren in jedem Fall reversibel, sobald die Lithiumbehandlung abgesetzt wurde. Es befaßten sich mehrere Autoren in allerjüngster Zeit mit diesem Phänomen und deshalb soll es an 2 Patienten besonders herausgestellt werden.

So beschrieben W e l l e n s und Mitarbeiter (1975) einen Fall von einer isolierten reversiblen Sinusknoten-anomalie unter Lithiumtherapie bei einer 56-jährigen Frau.

Diese Patientin kam zur Abklärung ihrer wiederholt aufgetretenen Ohnmachtsanfälle, die wahrscheinlich durch Anfälle Adam-Stockes'scher Natur hervorgerufen wurden. In ihrer Anamnese fand sich von Bedeutung nur eine Diphtherie im Alter von 15 Jahren, von der sie sich sehr schwer erholt

Abbildung 4.

EKG (Ableitungen I bis III, V_1 bis V_7) vom 22.2.1972. AV-Dissoziationen vom Interferenztyp mit 5A-Blockierungen und einem Ersatzrhythmus vom knotennahen His-Bündel (geringgradige Deformierung der QRS-Komplexe). Kammerfrequenzen 20 bis 25/Minute. Vorhoffrequenzen nicht sicher ausmeßbar. Annähernd koronare T in V_2 bis V_7 .



hatte. Als sie eingeliefert wurde, fand sich als einzige Anomalie, die gefunden wurde, eine Arrhythmie. (Siehe Abbildung 5A, S. 104).

Es war ein langsamer irregulärer Sinusrhythmus mit einer Frequenz von ca. 45 vorhanden. Die Intervalle zwischen den P-Wellen waren völlig irregulär, aber es war nicht möglich, dieses Auftreten als Wenckebach Phänomen oder als Sinoaurikulären Block zu klassifizieren. Das Lithiumserumniveau befand sich mit 1,0 mVal/l im therapeutischen Bereich. Nachdem das Lithium abgesetzt wurde, dauerte die Arrhythmie noch 8 Tage lang. Die längste Sinuspause betrug dabei 3 Sek. Nach dieser Zeit zeigte sich das EKG normal. (Siehe Abbildung 5B, S. 104).

Nach Wiederaufnahme von Lithium trat wieder ein irregulärer Sinusrhythmus auf. (Siehe Abbildung 5D, S. 104).

Zur genauen Abklärung wurden hier bei der Patientin 4 Katheter nach der Seldingermethode durch die Vena femoralis eingeführt. 2 Katheter wurden dabei hoch an die Seitenwand des rechten Vorhofs gelegt. Einer davon, um den bipolaren intraatrialen Komplex aufzuzeichnen, der andere für die bipolare Stimulation des Vorhofes. Ein Katheter (Nr. 3) wurde über die Valvula Tricuspidalis gelegt, um das Potential des His'schen Bündels aufzunehmen. Der 4. Katheter wurde in die Spitze des rechten Ventrikels gelegt.

Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß die Sinusknotenfunktion und der Vorhofschlag bei ansteigender Schlagziffer normal waren, wenn der Patient kein Lithium erhielt (Siehe Abbildung 5C und Abbildung 6, S. 104 und S. 105)

Abbildung 5.

- A. Aufnahme-EKG mit einem langsamen irregulären Sinusrhythmus
- B. Regulärer Sinusrhythmus ohne Lithiumtherapie
- C. Sinuspausen von 1,2 Sek. bei einem Vorhofschlag von 160/Min. ohne Lithiumbehandlung
- D. Langsamer irregulärer Sinusrhythmus am 7. Tag nach Wiederaufnahme der Lithiumbehandlung
- E. Sinuspausen von 4,8 Sek. bei einem Vorhofschlag von 180/Min.

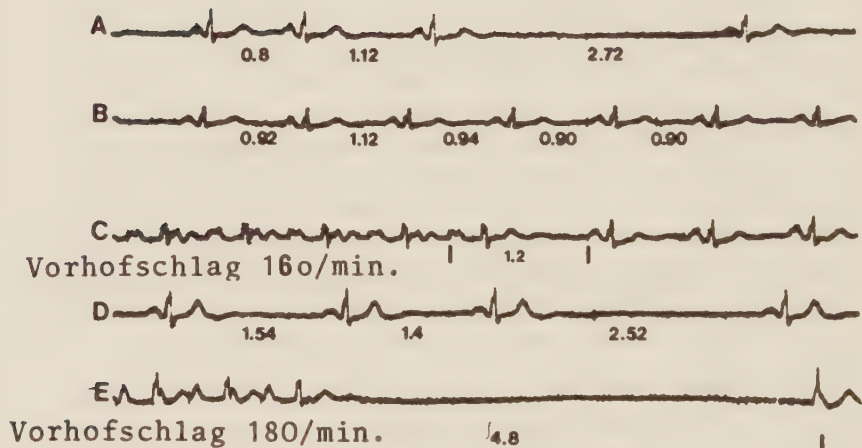
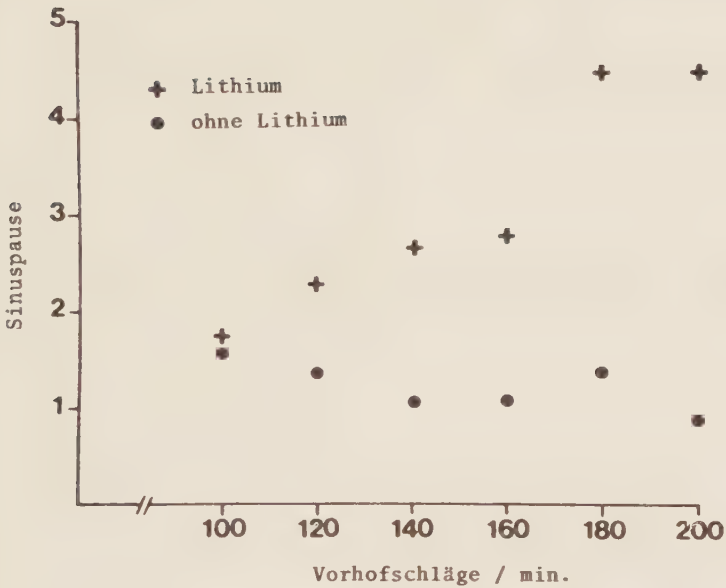


Abbildung 6

Beziehung zwischen der Vorhoffrequenz und den Sinuspausen in sec. während und ohne Lithiumbehandlung (Einzelbestimmungen).



Wie schon gesagt, wurde nach dem Wiedereinsetzen des Lithiums der Sinusrhythmus irregulär. Schnelles Vorhofschlagen bei ansteigender Frequenz zeigte eine merkliche Verlängerung der Sinuspausen (siehe Abbildung 5E und Abbildung 6, S. 104 und S. 105).

Die effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofs stieg um 70 mSek. als Folge der Lithiumtherapie. Die atrioventrikuläre Überleitfähigkeit war in beiden Fällen erhalten. Nach Anwendung von Lithiumcarbonat wurden keine Veränderungen in der funktionellen Refraktärzeit des AV-Knotens, der AV-Knotenüberleitzeit (A/H-Intervall), der HV Zeit und der Breite des QRS-Komplexes beobachtet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Funktionale Charakteristika des rechten Vorhofes, der atrioventrikulären Überleitung und des Ventrikels während eines rechten Vorhofschlages von 750 mSek.

	Dauer (mSek.)	
	vor Lithium	nach Lithium
Effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes	220	290
Funktionale Refraktärzeit des Atrioventrikular-Knotens	310	320
Atrium-His-Intervall	105	105
His-Ventrikel-Intervall	45	45
QRS-Komplex	90	90

Als Ergebnis dieser Untersuchung ergab sich bei der Patientin eine schwere Anomalie in der Sinusknotenfunktion, die jedoch völlig reversibel war. Es bleibt nach diesen Versuchen unklar, ob Anomalien in der Reizbildung im Sinusknoten oder in der Reizleitung in der sinoatrialen Verbindung liegen, oder ob beide für die Arrhythmie verantwortlich sind.

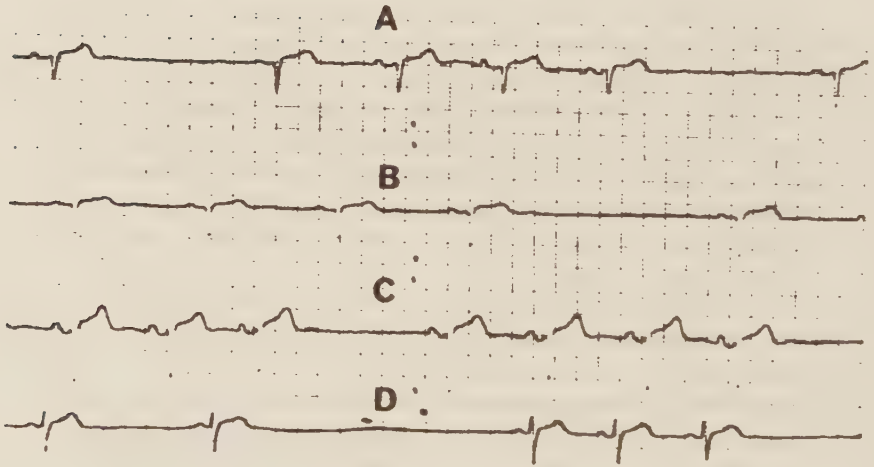
Noch an einem weiteren Fall, der ganz andere Prodromi zeigte, soll die Sinusknoten-anomalie herausgestellt werden.

Es handelte sich hierbei um Untersuchungen von Wilson und Mitarbeitern (1976) an einer 64-jährigen Frau, die bereits seit 7 Jahren unter Lithium stand. Sie wurde mit Sinusbradykardie eingeliefert. Die Symptomatik begann bei ihr mit Schwierigkeiten, beim Treppen-Auf- und Absteigen das Gleichgewicht zu halten. Man bemerkte bei eingehenden Untersuchungen, daß sie ein vermindertes "Tandem Walking" hatte. Das EKG zeigte eine merkliche Sinusbradykardie, Linksherzhypertrophie und einen alten Vorderwandinfarkt. Die Frequenz war ca. 35/Min. und die Sinuspausen betrugen bis zu 4,6 Sek. (Siehe Abbildung 7, S.108).

Nachdem Lithium abgesetzt war, verschwand die Arrhythmie rasch. Als das Lithiumniveau auf 0 angelangt war, war auch das "Tandem Walking" wieder in Ordnung. Nach erneutem Einsetzen von Lithium zeigte sich sofort wieder eine Sinusbradykardie mit Pausen von 2 - 3 Sek. (Siehe Abbildung 7D, S.108).

Abbildung 7

- A. Irreguläre Sinusbradykardie mit Sinuspausen bei der Einlieferung
- B. Doppelschläge während des Krankenhausaufenthaltes
- C. Arrhythmie bei einem Lithiumserumniveau von 1,5 - 1.6 mVal/l
- D. EKG bei erneuter Lithiumgabe.



Nach abermaliger Lithiumabsetzung war das EKG wieder völlig in Ordnung. Man führte nun gezielte His-Bündelstudien durch und hierbei zeigte sich eine anomale Sinusknoten-erholungszeit mit einer Differenz von 10 M Sek.

Damit stand das Ergebnis bereits fest, denn Sinusknoten-anomalien sind dadurch gekennzeichnet, daß sie eine anomal lange Erholungszeit aufzeigen.

Dieses Phänomen wurde sowohl von W e l l e n s und Mitarbeitern (1975) als auch von W i l s o n und Mitarbeitern (1976) festgestellt.

Man kann nach W i l s o n und Mitarbeitern (1976) nun diese Anomalien in 2 Grundstörungen unterscheiden.

- 1.) Herzversagen.
- 2.) Sinoatrialer Ausgangsblock.

Oft ist es sehr schwierig, eine Arrhythmie in eine dieser Kategorien einzuordnen.

Es fanden sich bei der Patientin zahlreiche doppelte Schläge (Abbildung 7B, S.108) und multiple Episoden, die dem Wenkelbach'schen Phänomen ähnelten (Abbildung 7C, S.108).

Als Ergebnis dieser Untersuchung der cardialen Nebenwirkungen, die durch Lithiumbehandlung entstanden sind, kann man sagen, daß sie in der Regel, mit Ausnahme einzelner Fälle von Myocarditis, völlig reversibel sind, sobald die Lithiumbehandlung abgesetzt ist.

Dennoch bedürfen alle cardialen Nebenwirkungen, gleich welcher Natur und von welchem Schweregrad sie sind, der unbedingten dauernden Überwachung durch einen Cardiologen. Eine wirksame Therapie zur Unterdrückung dieser Nebeneffekte während der Lithiumbehandlung gibt es nicht. Es bleibt also nur der Weg, bei starken Beschwerden für den Patienten und bei Auftreten von toxischen Erscheinungen Lithium sofort abzusetzen.

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit allgemeiner Arteriosklerose, die wie C o r c o r a und Mitarbeiter (1949) und H a n l o n und Mitarbeiter (1949) berichten, eine besonders auffallende Neigung zu frühzeitig auftretenden ventrikulären Extrasystolen sowie intraventrikulären Blockbildern aufweisen.

Durch Lithium verursachte Leukozytose

Eine Leukozytose ist definiert als krankhafte Erhöhung der Leukozytenzahl, d.h. ein Ansteigen der Leukozyten über 10.000. Beim gesunden Menschen kommen 6.000 - 8.000 Leukozyten auf 1 μ l Blut.

Leukozyten werden 3 Gruppen von Blutzellen genannt, die trotz ihrer morphologischen Unterschiede nach Herkunft und Funktion manches Gemeinsame besitzen:

- 1.) Granulozyten, die im Knochenmark gebildet werden.
- 2.) Lymphozyten, die aus den Lymphknoten und aus der Milz stammen und die ihnen verwandten Plasmazellen.
- 3.) Monozyten, die aus dem reticulohistiozytären Zellsystem des Knochenmarks, der Milz und der Lymphknoten stammen.

Unter den Leukozyten sind 65 - 75 % Granulozyten, 20 - 35 % Lymphozyten und 3 - 8 % Monozyten.

Die Granulozyten lassen sich wiederum unterscheiden in 65 - 70 % neutrophile segmentkernige Granulozyten, 2 - 5 % stabkernige -, 2 - 4 % eosinophile - und 0 - 1 % basophile Granulozyten.

Das Gemeinsame der weißen Blutzellen ist die Abstammung aus dem blutbildenden Mesenchym, wobei keine Grenze zwischen Knochenmark und lymphatischem System gesetzt wird. Eine Leukozytose tritt bei den meisten infektiösen Prozessen, die mit einer akuten, besonders mit einer lokalisierten Entzündung einhergehen, auf.

Eine Leukozytose kann aber auch medikamentös verursacht werden.

Von R i s e t t o und Mitarbeiter (1952) wurde bei Tierversuchen bemerkt, daß sich sowohl Leukozytose als auch Lymphozytopenie entwickelten, als die Tiere sehr hohe Dosen Lithium erhielten. Auch R a d o m s k i und Mitarbeiter (1950) fanden bei Untersuchungen an Tieren, die mit Lithium behandelt wurden, sowohl Neutrophilie als auch Lymphozytopenie.

B i l l e und Mitarbeiter (1955) beschrieben toxische Veränderungen am Knochenmark bei Patienten, die Lithium erhielten.

Dies wird jedoch von den anderen Autoren nicht bestätigt, wenn auch S c h o u (1957) bei Patienten, die Lithium nahmen, über erhöhte Lithiumkonzentrationen im Knochen berichtete.

M a y f i e l d und B r o w n (1966) beobachteten ein Ansteigen der Leukozyten bis 16.000 bei mehreren Patienten während der Lithiumtherapie.

Er wurde von O' C o n n e l l (1970) bestätigt, der ebenfalls ein unerklärliches Ansteigen der Leukozyten bei psychiatrischen Patienten während der Lithiumtherapie bemerkte. M u r p h y und Mitarbeiter (1971) bemerkten bei ihren Untersuchungen an 28 manisch-depressiven Patienten, die unter einer Lithiumtherapie standen, ein mäßiges Ansteigen der Leukozyten.

Keiner der Patienten hatte eine Infektion oder einen anderen Grund, der das Auftreten einer Leukozytose erklären könnte. M u r p h y und Mitarbeiter (1971) führten ihre Versuche an 8 manischen und 20 depressiven Patienten durch

Alle Patienten, außer 8, die gelegentlich Chloral-hydrat (0,5 - 11,5 g/die) erhielten, bekamen keine anderen Medikamente.

Die Lithiumdosis wurde auf 1,2 - 1,8 g/die eingestellt, wobei ein Lithiumserumniveau von 0,85 - 1,30 mVal/l eingehalten wurde.

Regelmäßige Blutproben wurden von den Patienten entnommen. Außerdem wurden Lithiumcarbonat oder Lithiumchlorid in vitro Kontrollblutproben in einer Konzentration von 1,2 mVal/l zugegeben. Bei diesen Versuchen wurde die Leukozytenzahl nicht verändert.

Als Ergebnis ihrer Untersuchungen bei Patienten fanden M u r p h y und G o o d w i n (1971) bei den meisten Patienten ein Ansteigen der Leukozyten während der Lithiumbehandlung. (Siehe Abbildung 1, S. 114)

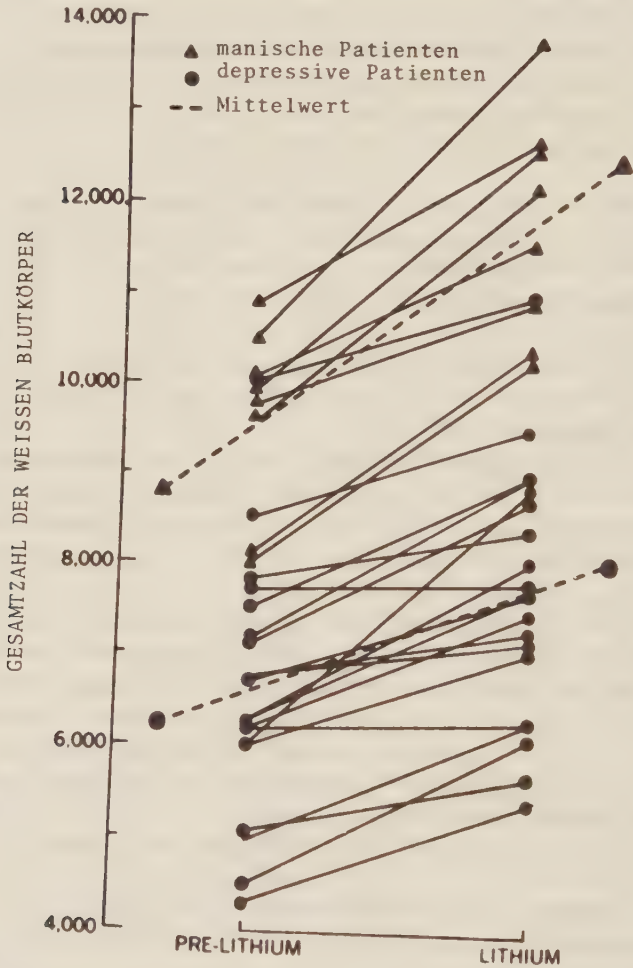
Das Ansteigen der Leukozyten betrug im Durchschnitt 3600 ± 300 bei den manischen Patienten und 1900 ± 520 bei den depressiven Patienten.

Am 5. Tag der Lithium Anwendung war hier bei den meisten Patienten ein leichtes Ansteigen der Leukozyten vorhanden; der Spitzenwert trat jedoch erst 2 Wochen nach Behandlungsbeginn generell ein.

Regelmäßige Leukozytendifferentialzählungen bei 17 Patienten zeigten ein geringes prozentuales Ansteigen von reifen Neutrophilen, begleitet von einem Abfall der Lymphozyten, aber keine Änderung der eosinophilen und basophilen Zellen. Auch S h o p s i n und Mitarbeiter (1971) fanden bei ihren Untersuchungen einen deutlichen Trend zur Neutrophilie und zur Lymphozytopenie bei Patienten, die Lithium nahmen. In Studien mit psychiatrischen Patienten, die sowohl O ' C o n n e l l (1970) als auch M a y f i e l d und Mitarbeiter (1966) durchführten, nimmt in der durch Lithium bedingten Leukozytose die Neutrophilie die führende Stelle ein.

Abbildung 1

Änderung der Leukozytenzahl während der Lithiumbehandlung
(n = 28)



Jeder Punkt stellt den Mittelwert von 4 - 8 Bestimmungen während der 2 Wochen vor der Lithiumbehandlung und während der 2 - 4 Wochen der Lithiumbehandlung dar.

Es könnte also für die klinische Untersuchung möglicherweise von Nutzen sein, daß die durch Lithium hervorgerufene Leukozytose überwiegend ein Ansteigen der reifen Granulozyten darstellt und nicht einen Linkstrend mit juvenilen Formen zeigt, wie man dies oft bei Infektionen sieht.

Das größte absolute und prozentuale Ansteigen der Leukozyten fanden M u r p h y und Mitarbeiter (1971) bei den manischen Patienten, die mit Lithium behandelt wurden. Während der Lithiumbehandlung hatten alle 8 manischen Patienten, aber nur ein depressiver Patient, mittlere Leukozytenzahlen von über 10.000.

Es fand sich aber auch, daß bei 3 manischen Patienten Leukozytenwerte von über 10.000 schon vor der Behandlung bestanden.

Alle manischen Patienten hatten in der Regel vor der Lithiumbehandlung schon höhere Leukozytenwerte, als die depressiven Patienten.

Die hohen Vorbehandlungswerte bei manischen Patienten im Vergleich zu depressiven Patienten dürften mit einem schon früher untersuchten biologischen Phänomen, das die Manie begleitet, in Verbindung stehen.

Das Ansteigen der Leukozyten bei psychiatrischen Patienten während Hyperaktivität und Panik fiel auf. Ebenso wurde von M o r a und Mitarbeitern (1926) bei normalen Patienten ein Ansteigen vor chirurgischen Eingriffen bemerkt.

Auch starke Bewegung und Epipnephringabe können zu einem Ansteigen der Leukozyten führen.

Da die untersuchten manischen Patienten hier alle eine gesteigerte körperliche Aktivität zeigten und frühere Studien eine erhöhte Katecholaminausscheidung im Urin manischer Patienten nachgewiesen haben, können diese Faktoren die erhöhte Leukozytenzahl verursacht haben.

Dieses Ansteigen der Leukozyten bei den Patienten wurde nicht mit einer signifikanten Änderung des Hämatokrit oder anderer Blutwerte während der Lithiumbehandlung in Verbindung gebracht.

Die Unterbrechung der Lithiumbehandlung mit einer Placebo-Substitution brachte innerhalb einer Woche bei allen Patienten eine Rückkehr auf die Vorbehandlungswerte.

Diese völlige Reversibilität berichteten auch S h o p s i n , F r i e d m a n und G e r s h o n (1971). Sie fanden bei ihren Untersuchungen eine signifikante Leukozytose bei Patienten, die mit Lithium behandelt wurden.

Sie sehen diesen Effekt als reversibel und offensichtlich völlig harmlos an. Er konnte nach ihrer Meinung nicht mit der psychiatrischen Diagnose oder den vielen Varianten des Hospitalismus in Beziehung gebracht werden.

S h o p s i n und Mitarbeiter (1971) untersuchten 22 Patienten, die wegen einer psychiatrischen Erkrankung Lithium erhielten. Alle Patienten wurden sorgfältig während der Behandlung überwacht.

Während der Versuche wurde nur Chloralhydrat und Paraldehyd als Zusatzmedikation erlaubt.

Sie teilten ihre Untersuchungen in 3 Abschnitte ein.

- 1.) Ein Vergleich der Leukozyten bei 20 schizophrenen Patienten, von denen 10 Lithiumcarbonat und 10 Chlorpromazin erhielten.
- 2.) Zahl der Leukozyten und ihre Differenzierung bei 22 stationären Patienten, die Lithium erhielten, einschließlich der 10 Patienten von Gruppe 1, die Lithium erhielten.
- 3.) Leukozytenzahl bei einem ambulanten Patienten, der seit 1 Jahr unter Lithiumtherapie stand.

Tabelle 1 zeigt eine signifikante Leukozytose bei der Gruppe von schizophrenen Patienten, die mit Lithium behandelt wurden.

Tabelle 1

Vergleich der Leukozytenzahl bei 20 stationären schizophrenen Patienten, von denen 10 mit Lithiumcarbonat und 10 mit Chlorpromazin behandelt wurden.

Gruppe	Mittelwert	Bereich
Lithium		
vor Behandlung (1 Woche)	9010	5100 - 12000
Behandlung (3 Wochen)	16400	8200 - 24600
nach Behandlung (1 Woche)	9589	7600 - 12900
Chlorpromazin		
vor Behandlung (1 Woche)	10834	5840 - 17400
Behandlung (3 Wochen)	9155	4600 - 14000
nach Behandlung (1 Woche)	9483	7400 - 12800

Das mittlere Lithiumserumniveau betrug dabei 0,75 mVal/l. Im Gegensatz zur Lithiumbehandlung wurde die Chlorpromazinbehandlung von einem signifikanten Abfall der Leukozyten begleitet.

S h o p s i n und Mitarbeiter (1971) schlossen daraus, daß das Ansteigen der Leukozyten zwar eine medikamentöse Nebenwirkung ist, aber nicht abhängig von der Dosis oder dem Lithiumserumniveau.

Von den 22 behandelten Patienten aus der Gruppe 2 zeigten 21 eine Leukozytose während der Lithiumbehandlung, ohne jede Rücksicht auf die Diagnose, die Schwere oder Dauer der Krankheit, Alter, Geschlecht, Ernährung, Bewegung oder eine bestehende Infektion.

Nur einer der Patienten hatte einen Leukozytenabfall während der Lithiumbehandlung.

Abbildung 2 (S. 119) zeigt die beständige Leukozytose, die bei 21 Patienten beobachtet wurde.

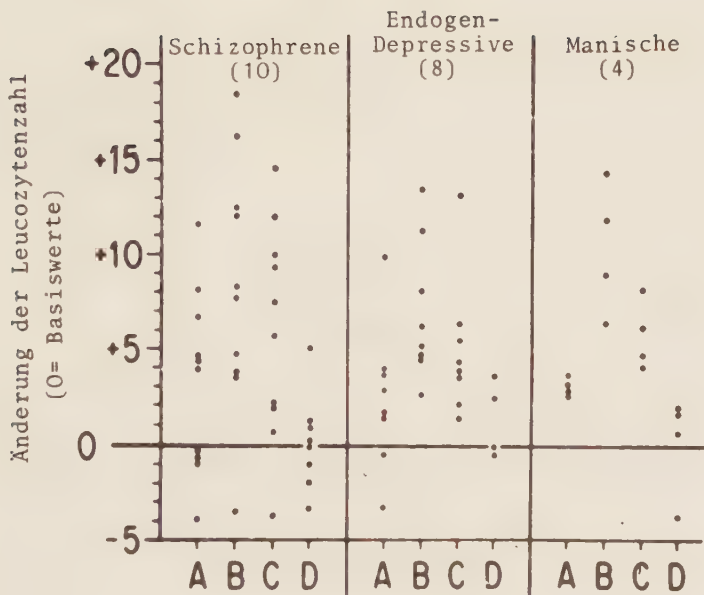
Es ist der Tatsache Aufmerksamkeit zu schenken, daß sowohl Minimal- als auch Maximal-Werte nicht in Bezug stehen zu einer Minimal-Maximal-Dosis oder dem Lithiumserumniveau. Die Lithiumserumniveaus bei den Patienten betrugen 0,4 - 1,6 mVal/l.

Es trat auch eine statistisch signifikante Leukozytose während der Lithiumbehandlung ein.

M u r p h y und Mitarbeiter (1971) zeigten den Hauptanstieg der Leukozyten während der ersten 2 Wochen der Behandlung auf. Nur bei Patienten, die über längere Zeit Lithium erhalten hatten, dauerte die Leukozytenerhöhung über die ganze Behandlungszeit an (siehe Abbildung 3, S. 120).

Die Vorbehandlungswerte zeigten einen Mittelwert von 9116 Leukozyten.

Abbildung 2



Veränderungen der Leukozytenzahlen während der Lithiumcarbonat-Behandlung bei 22 stationären psychiatrischen Patienten.

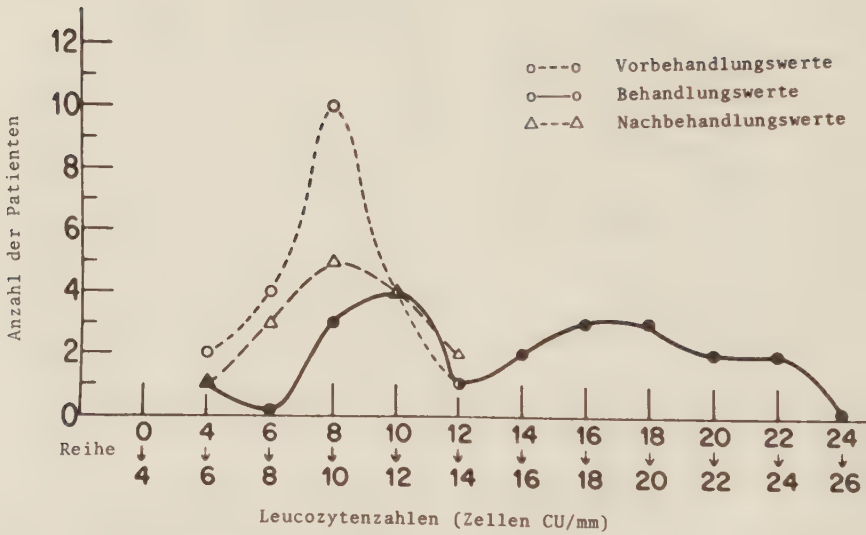
A = minimale Änderung der Leukozyten während der Behandlung.

B = maximale Änderung der Leukozyten während der Behandlung.

C = Mittelwert.

D = Änderung der Leukozyten; Vergleich von Vor- und Nachbehandlungswerten.

Abbildung 3



Graphische Darstellung der Veränderung der Leukozytenzahl bei 22 stationären psychiatrischen Patienten, die mit Lithium behandelt wurden.

Während der Lithiumbehandlung stieg der Wert auf 14716. Nach dem Absetzen der Lithium Behandlung fiel der Mittelwert rasch wieder auf 9481.

Eine Differenzierung zeigte, wie auch schon bei M u r - p h y und Mitarbeitern (1971) und den anderen Autoren, einen mäßigen Trend zur Neutrophilie und zur Lymphozytopenie.

Ein statistisch signifikantes Ansteigen der Zahl der Neutrophilen trat bei 13 der 22 Patienten auf.

2 zeigten keine Änderungen und bei 7 sank die Zahl ab.

Die Lymphozyten sanken signifikant bei 14 von 22 Patienten.

3 Patienten zeigten keine Änderung und bei 5 Patienten stieg die Zahl an.

Eine eindeutige prozentuale Änderung des Trends bei den Monozyten und den Eosinophilen tauchte nicht auf.

Bei der 3. Gruppe untersuchten S h o p s i n und Mitarbeiter (1971) eine 50-jährige Frau, die seit einem Jahr Lithium erhielt.

Ihr Lithiumserumniveau betrug 0,8 - 1,0 mVal/l.

Plötzlich entwickelte sie eine Lithiumvergiftung mit einem Lithiumserumniveau von 3,5 mVal/l, die einer Virusinfektion mit erhöhter Temperatur folgte.

Sie entwickelte eine mäßige Leukozytose.

Die Ausbildung einer Leukozytose wird von S h o p s i n und Mitarbeitern (1971) klar auf die Lithiumtherapie zurückgeführt, und sie verschwand auch sofort, als das Medikament abgesetzt wurde. Es gab keinen klinischen oder serologischen Beweis, bei dem Patienten auf eine metabolische oder pathologische Leukozytose, wie bei Urämie, Acidose, Eklampsie oder Gicht.

Die Möglichkeit, daß Lithium einen direkten toxischen Effekt verursacht, wurde in Erwägung gezogen.

Der Anstieg der Leukozyten war offensichtlich nicht von der Lithiumdosis oder dem Lithiumserumniveau abhängig. Auch bei den anderen Patienten fanden S h o p s i n und Mitarbeiter (1971) keinen Zusammenhang zwischen der Leukozytenzahl, der Lithiumdosis und dem Lithiumserumniveau.

Der Mechanismus, der eine Leukozytose während der Lithium-einnahme induziert, ist noch nicht geklärt.

S e d v a l l und Mitarbeiter (1969) halten einen Effekt einer gestörten Schilddrüsenfunktion auf die Granulozytopenie während der Lithiumbehandlung für möglich. Eine andere mögliche Ursache für das Ansteigen der Leukozyten wäre vielleicht ein Ansteigen im Plasmacortisol, das von P l a t m a n und Mitarbeitern (1968) während der Lithiumbehandlung bemerkt wurde.

Man weiß ja von den Korticosteroiden, daß sie die Leukozyten sowohl bei der Kurz- als auch Langzeittherapie erhöhen können.

S h o p s i n und Mitarbeiter (1971) schließen sich an. Nach ihrer Meinung ist die Leukozytose während der Lithiumtherapie wahrscheinlich hormonell bedingt.

Es ist bekannt, daß medullare und corticale adrenale Hormone als Ursache für die Leukozytose mit begleitender Neutrophilie, Granulozytopenie und Eosinopenie fungieren.

Einige Autoren weisen darauf hin, daß das entsprechende zeitweilige Ansteigen von zirkulierenden Adrenocortico-steroiden wahrscheinlich nicht für eine dauernde Leukozytose verantwortlich ist. Nach T i s m a n und Mitarbeiter (1973) und G u p t a und Mitarbeiter (1975) gibt es vermutlich einen Beweis, daß Lithium die menschlichen Granulozytenproliferationen induziert.

Die ungesättigte Vitamin B₁₂-Bindungskapazität, ein Index des Gesamtblutgranulozyten-Pools, wird bei Patienten mit Leukozytose erhöht, die Lithium nehmen. Patienten mit rheumatoider Arthritis und Lymphozytopenie zeigten signifikante Erhöhungen der Leukozyten während der Lithiumbehandlung.

Einige Patienten, die wegen eines Lymphoms chemotherapeutisch behandelt wurden und andere, die Granulozytopenie aus verschiedenen Gründen hatten, zeigten nach T i s - m a n und Mitarbeiter (1973) und J a c o b und Mitarbeiter (1974) ein signifikantes Ansteigen der Leukozyten während der Lithiumeinnahme.

Lithium, das in vitro Versuchen menschlichem Knochenmark hinzugegeben wurde, erhöhte überall die Bildung der Leukozyten.

S h o p s i n und Mitarbeiter (1971) fanden bei Sternalpunkturen an Patienten, die Lithium nahmen, keine Erklärung für die Leukozytose oder den Trend zur Neutrophilie und Lymphozytopenie.

Der genaue Wirkungsmechanismus ist nach wie vor nicht bekannt.

Es bestehen nur mehr oder weniger gut fundierte Vermutungen. G r e c o (1976) schließt aber aus allen oben genannten Ergebnissen, daß Lithium kritisch und gewissenhaft bei Patienten mit Krankheiten, die mit lebensbedrohender Granulozytopenie verbunden sind, betrachtet werden soll.

Durch Lithium verursachte aplastische Anämie

Das Krankheitsbild der aplastischen Anämie im engeren Sinn ist gekennzeichnet durch Anämie mit vollständigem, oder fast vollständigem Fehlen der Retikulozyten im peripheren Blut bei normalen Leukozyten- und Thrombozytenwerten. Im Knochenmark fehlen sämtliche erythropoetischen Vorstufen.

Diese Krankheit kann essentiell ohne jede Ursache auftreten. Bekannt vor allem sind die aplastischen Anämien durch Strahlenbehandlung oder Giftstoffe.

Auch die medikamentös hervorgerufene aplastische Anämie wird berichtet.

Hier stellt besonders die Behandlung mit Chloramphenicol ein gewisses, wenn auch sehr kleines Risiko dar.

Von aplastischen Anämien, die durch Lithium hervorgerufen werden, ist bis jetzt nur ein Fall berichtet worden.

Überhaupt sind Berichte über die Hämotoxizität sehr selten.

B i l l e und P l u m (1955) fanden während der Lithiumbehandlung bei manischen Patienten in 3 Fällen Anzeichen von toxischen Veränderungen im Knochenmark.

Dagegen konnten andere Autoren bei ihren Untersuchungen keine signifikanten Veränderungen finden.

Auch die Ergebnisse bei Tierversuchen ergaben keinen schlüssigen Beweis.

R i s e t t o und G a z z a n o (1952) untersuchten z.B. die Cytologie des peripheren Blutes von Meerschweinchen nach einer intramuskulären Injektion von Lithiumsalzen. Injektionen von 15 mVal Lithium/kg und Tag über 2 Tage führten zu einem geringen Ansteigen der Erythrozyten und einem mäßigen Ansteigen der Leukozyten mit einer Granulozytose.

Als die Tiere jedoch 6 mVal/kg für 20 Tage erhielten, fielen

die Erythrozytenwerte und das Hämoglobin etwa 10 bis 20 % ab, die Leukozyten mit einer Lymphozytose stiegen jedoch mäßig an.

R a d o m s k i und Mitarbeiter (1950) bemerkten die allmähliche Entwicklung einer Lymphozytopenie bei Hunden, die lange Zeit mit sehr hohen Dosen Lithium behandelt wurden.

Alle diese früher durchgeführten Tierversuche lieferten aber nicht den Beweis dafür, daß Lithium in das hämatopoetische System in maligner Weise eingreift.

Wie schon oben erwähnt, können Patienten, die mit Chloramphenicol behandelt wurden, eine aplastische Anämie entwickeln.

Gewöhnlich tritt aber die Reaktion dabei schon während oder ein paar Tage nach Beginn der Behandlung ein.

Es gibt aber auch eine Anzahl von Fällen, bei denen eine Verzögerung von mehreren Wochen eintritt.

H u s s a i n , K h a n und C h a u d h r y (1973) beschrieben nun den Fall einer aplastischen Anämie mit tödlichem Ausgang bei einem Patienten, der Lithium erhielt. Es handelte sich hierbei um eine 50-jährige Kaukasierin, die nach einer Hysterektomie Anzeichen einer psychischen Krankheit mit Ängstlichkeit und Depression entwickelte. Sie wurde mit Vitamin B₃, Östrogen, Amitryptilin und Tranquillizern behandelt.

Nach Absetzen der Therapie traten die gleichen Symptome wieder auf, und sie erhielt andere Antidepressiva, Imipramin und Tranquillizer.

Nachdem die Medikation auf längere Sicht gesehen keine guten Erfolge zeigte, wurde sie auf Lithiumcarbonat gesetzt. Man begann mit 2 x täglich 300 mg und erhöhte rasch auf 3 x 300 mg an 6 Tagen in der Woche.

Sie wurde angehalten, ihre normale Kochsalzeinnahme um 1 g täglich zu erhöhen und täglich einen Becher Wasser zusätzlich zu trinken.

Das Lithiumserumniveau wurde regelmäßig kontrolliert, überstieg nie 0,76 mVal/l und die Patientin fühlte sich dabei wohl.

3 Monate später klagte sie über Kopfschmerzen, die ca. 2 Wochen zuvor begonnen hatten.

Da sie dies der Lithiumtherapie zuschrieb, setzte sie das Medikament ab und bemerkte, daß die Kopfschmerzen leichter wurden. Zu diesem Zeitpunkt fühlte sie sich recht wohl und hatte augenscheinlich eine negative Einstellung zur Medikation. 14 Tage später traten große Blasen in ihrem Mund auf und es entstand eine extensive subcutane Hämorrhagie.

Sie konnte kaum mehr sprechen oder schlucken.

Die linke Seite der Zunge war blau und geschwollen und an der Spitze ulzeriert, möglicherweise als sekundäre Infektion eines aufgebrochenen Hämatoms.

Die Cholecystektomie-Narbe zeigte eine hämorrhagische Nachdunkelung.

Die Extremitäten und der Körper waren mit petechialen Blutungen und blauen Flecken verschiedener Größe bedeckt. Hämatome und Meläna waren vorhanden.

Bei einer Sternalpunktion fand sich eine Panzytopenie mit Auswirkung auf die Granulozyten, Erythroblasten und Thrombozytenvorstufen.

Eine 2. Markuntersuchung zeigte einen Abfall der Plasmazellen. Die Patientin wurde mit Antibiotika, Cortison und mit Frischblut behandelt.

Ihr Zustand aber verschlechterte sich zusehends. Sie bekam hohes Fieber. Ihr Mund war voller Rhagaden und sie hatte eine infizierte blutende Läsion an der linken Zehe. Blutungen aus dem Rectum und der Vagina traten auf und es entstanden frische hämorrhagische Hautläsionen.

Die Frau starb ein paar Tage später.

Als Diagnose fanden H u s s a i n und Mitarbeiter (1973) eine aplastische Anämie, die möglicherweise der Lithiumbehandlung zuzuschreiben ist.

Die Patientin war früher keinen Insektiziden, Haarsprays und Petroleumprodukten ausgesetzt. Auch keine Strahleneinwirkung war feststellbar.

H u s s a i n und Mitarbeiter (1973) fanden keine klare Beziehung zwischen der Entwicklung einer hämopoetischen Störung und der Lithiumdosis oder der Dauer der Behandlung.

Da der Patient längere Zeit die oben genannte Medikation erhielt, und keine Nebenerscheinungen auftraten, ist das Erscheinen der Panzytopenie sicherlich nicht diesen Medikamenten zuzuschreiben.

Die Lithiumdosis, die bei dieser Patientin angewendet wurde, war im normalen Bereich.

Das Lithiumserumniveau blieb unter dem toxischen Niveau. Es wurden keine anderen Nebenerscheinungen gesehen.

H u s s a i n und Mitarbeiter (1973) schreiben das Auftreten der aplastischen Anämie, da andere Anhaltspunkte fehlen, der ungewöhnlichen Sensibilität der Patientin auf dieses Medikament zu.

J e f f e r s o n (1975) behauptet, die gewöhnliche Auswirkung des Lithium auf das hämatopoetische System sei eine gutartige reversible Leukozytose.

Dennoch ist die Möglichkeit einer schwerwiegenden Reaktion gegeben.

Durch Lithium verursachte Nebenwirkungen auf die Haut

Von einer Anzahl von Autoren wurden bereits Nebenwirkungen der Lithiumtherapie auf die Haut berichtet.

Man weiß von Halogenen, von Bromiden, Chloriden und Fluoriden, daß sie einen Hautausschlag verursachen können, der sich aber nicht auf die Extremitäten beschränkt, und von gewöhnlicher akneiformer Natur ist.

Hyper- und Hypovitaminosen des Vitamins A vermögen ebenfalls eine hyperkeratotische Follikulitis hervorzurufen.

K u s u m i (1971) berichtete über 2 Fälle einer Hauterkrankung, die in einer Gruppe von 27 Patienten während der Lithiumbehandlung auftraten.

Er beschrieb den Fall einer 29-jährigen Frau, die am ersten Behandlungstag 900 mg Lithiumcarbonat, am 2. Tag aber bereits 1800 mg Lithiumcarbonat erhielt. Am Nachmittag des 2. Tages beklagte sie sich über ein brennendes Gefühl auf der Haut. Bei näherer Untersuchung wurden kleine akneiforme Papeln am Kinn, Nacken, der Brust und in der Leistengegend bemerkt. Die Papeln, die einen Durchmesser von 0,2 - 1,0 mm hatten, enthielten serös purulente Flüssigkeit und waren von einem Erythem umgeben.

Zu dieser Zeit betrug das Lithiumserumniveau 0,2 mVal/l. Die serologischen Untersuchungen zeigten ein positives Urinurobilinogen (1 : 8) und die Leukozyten waren auf 13800 angestiegen. Dabei waren 83 % neutrophile segmentkernige Granulozyten.

Am 3. Tag breitete sich der Ausschlag aus: Erosionen wurden in der Leistenbeuge und unter den Brüsten bemerkt. Eine Schleimhautbeteiligung war nicht nachweisbar. Ohne daß Lithium abgesetzt oder die Dosis geändert wurde, begannen sich die Hautoerscheinungen am 7. Tag spontan zu

verkleinern. Im gleichen Ausmaß, wie sich der Ausschlag besserte, trübte sich das Bewußtsein der Patientin. Zu dieser Zeit betrug das Lithiumserumniveau 0,75 mVal/l.

Lithium wurde für 2 Wochen abgesetzt.

Nach Wiederaufnahme der Therapie zeigte sich kein erneutes Auftreten der Hautveränderungen.

Bei einem anderen Patienten, einem 52-jährigen Mann, der aber vor der Lithiumtherapie mit Chlorpromazin und Trifluoperazin behandelt worden war, zeigten sich ebenfalls Hauterscheinungen. Sie traten am 5. Tag nach Beginn der Behandlung auf.

Auch dieser Patient wurde am 1. Tag mit 900 mg Lithium, und am 2. Tag mit 1800 mg behandelt. Es wurden kleine akneiforme Papeln im Gesicht, Nacken, in der Axilla und in der Leistengegend bemerkt.

Der Ausschlag wurde von einem Juckreiz im Bereich der Hautveränderungen begleitet.

Wie bei dem vorher beschriebenen Patienten war eine leichte Steigerung der tiefen Sehnenreflexe auffällig. Eine Schleimhautbeteiligung wurde ebenfalls nicht bemerkt. Das Lithiumserumniveau betrug zu diesem Zeitpunkt 0,75 mVal/l.

Am 6. Tag begann sich der Ausschlag auszubreiten und der Inhalt der Papeln wurde purulent. Einige von ihnen bildeten Erosionen, die besonders im Gesicht und im Nacken sichtbar waren. Als einziger pathologischer Laborwert wurde wiederum eine Erhöhung des Urinurobilinogen gefunden. Eine Antihistaminbehandlung blieb erfolglos, die Hautveränderungen traten sogar stärker hervor und ulzerierten zum Teil. Lithium wurde daraufhin abgesetzt und der Ausschlag ging innerhalb von 5 Tage zurück. Nach Wiederaufnahme der Lithiumtherapie zeigte sich keine erneute Hautreaktion.

Ähnliche Ergebnisse berichteten auch C a l l a w a y und Mitarbeiter (1968). Sie beschrieben 5 Fälle, die während einer Lithiumbehandlung Hautreaktionen zeigten. 4 Patienten hatten juckende makulopapulöse Eruptionen. 2 zeigten zusätzlich Ulcerationen an den unteren Extremitäten und ein Patient hatte ein Ulcus am Bein, ohne irgendeinen Hautausschlag.

Weder von C a l l a w a y und Mitarbeiter (1968) noch von K u s u m i (1971) wurden Hautveränderungen an den Unterarmen, den Händen oder den Füßen beobachtet. Das Lithiumserumniveau blieb jeweils im therapeutischen Bereich.

Bei den Untersuchungen von K u s u m i (1971) wurden bei beiden Fällen Erhöhungen der Urinurobilinogenwerte gefunden. Aufgrund dieser Ergebnisse vermutete K u s u m i (1971) eine hypersensitive Reaktion auf die Lithiumbehandlung.

Da die Lithiumdosis relativ schnell erhöht wurde, dürfte es in beiden Fällen vielleicht auch zu kurzzeitigen Konzentrationsspitzen gekommen sein, die eine wahrscheinlich vorliegende Sensitivität steigerten.

P o s e y (1972) beschrieb einen anderen Fall.

Er berichtete von einer Frau, die wegen einer manisch-depressiven Erkrankung erst 300 mg Lithiumcarbonat 3 x täglich, später 4 x täglich erhielt. Ihr Lithiumserumniveau betrug 0,8 mVal/l. Eine andere Medikation wurde nicht verabreicht.

Plötzlich trat an den Ellenbogen eine papulöse Dermatitis mit starkem Juckreiz auf, die an eine beginnende Dermatitis herpetiformis erinnerte. Eine nähere Diagnose war nicht möglich, da die Patientin einer Biopsie aus den betroffenen

Hautgebieten nicht zustimmte.

R i f k i n und Mitarbeiter (1973) beobachteten 17 Fälle einer Dermatitis bei Patienten, die mit Lithium behandelt wurden.

Die Eruptionen imponierten als hyperkeratotische erythematöse folliculäre Papeln, die vorherrschend an den Streckseiten der Arme und Beine, vereinzelt aber auch am Stamm auftraten. Eine Biopsie zeigte einen folliculären entzündlichen Prozeß. Die Hauterscheinungen traten bei den Patienten jeweils 1 - 12 Monate nach Beginn der Lithiumbehandlung auf. Es waren keine Begleitsymptome vorhanden und in den meisten Fällen verschwand der Ausschlag nach Absetzen der Therapie. Es trat aber auch eine teilweise Remission bei den übrigen Patienten auf, die Lithium weiterhin nahmen.

R i f k i n und Mitarbeiter (1973) glaubten aus diesen Beobachtungen den Schluß ziehen zu können, daß hier eher eine toxische, als eine allergische Reaktion auf Lithiumcarbonat eintrat. Eine andere Ursache außer Lithium schlossen die Autoren aus.

In den meisten hier berichteten Fällen verschwanden die Hautveränderungen nach Absetzen der Therapie sofort und traten auch bei einer Wiederaufnahme der Behandlung nicht erneut auf.

R u f z - M a l d o n a d o und Mitarbeiter (1973) beschrieben aber einen anderen Fall.

Es handelte sich um eine 28-jährige Frau, die mit Lithium in einer täglichen Dosis von 900 mg behandelt wurde.

Ihr Lithiumserumniveau betrug dabei 0,9 mVal/l.

Etwa 1 Monat nach Beginn der Behandlung traten schwere akneiforme Eruptionen im Gesicht und an den Schultern auf. Sie unterbrach die Medikation für 3 Wochen und die Hauterkrankung ging zurück.

Nach Wiederaufnahme der Lithiumtherapie trat die akneiforme Eruption jedoch erneut auf.

Einen ähnlichen Fall beschrieben V a c a f l o r und Mitarbeiter (1970).

Bei einem 53-jährigen Mann trat ein generalisierter makulopapulöser Hautausschlag auf. Innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen der Medikation verblaßte der Ausschlag; er trat jedoch nach Wiederaufnahme der Therapie innerhalb von 60 Minuten erneut auf.

Ebenfalls über ein erneutes Auftreten einer cutanen Reaktion berichteten R i f k i n und Mitarbeiter (1973).

Es handelte sich dabei um 12 Patienten (10 Frauen und 2 Männer), die mit Lithium behandelt wurden.

Sie stellten dabei etwa ein Drittel ihrer Patienten, die während der letzten 6 Monate mit Lithium behandelt wurden, dar.

Es imponierten hyperkeratotische erythematös-folliculäre Papeln, die überwiegend an den Streckseiten von Armen und Beinen hervortraten. Bei einigen Patienten stellten sich diese Veränderungen auch am Gesäß und an den Flanken dar. Der Ausschlag war und blieb symptomlos.

Die histologische Untersuchung einer Effloreszenz zeigte einen erweiterten Haar-Follikel, der mit Keratin und parakeratotischem Material angefüllt war. Die darüberliegende Hautschicht zeigte eine Mischung entzündlicher Zellen, die sich um kleine Blutgefäße und Haar-Follikel gruppierten.

Diese Hauterscheinungen traten nach Beginn der Lithiumbehandlung im Zeitraum von 1 - 12 Monaten auf.

6 Patienten erhielten zusätzlich eine andere Medikation. Bei 3 Patienten verschwand der Ausschlag, nachdem die Lithiumtherapie unterbrochen wurde.

Bei einem der 3 Patienten trat die Follikulitis aber rasch wieder auf, als die Therapie wieder begonnen wurde. Nach neuerlichem Absetzen der Behandlung verblaßten die papulösen Erscheinungen wiederum. Erst bei nochmaligem Versuch, die Lithiumbehandlung durchzuführen, traten keinerlei Hautveränderungen mehr auf.

Bei 6 Patienten besserte sich der Ausschlag während fortgeführter Behandlung oder verschwand spontan. 2 Patienten davon wurden mit einer Steroid Creme behandelt, aber nur bei einem zeigte sich eine Besserung.

Es hat sich gezeigt, daß Hautveränderungen als Nebenreaktion der Lithiumtherapie relativ häufig auftreten können. Die Lokalisation ist über den ganzen Körper verteilt. In der Regel verschwinden die Ausschläge von selbst, oder nach Absetzen der Therapie. Ein erneutes Auftreten wird manchmal beobachtet. Es treten keinerlei Komplikationen als Nebenreaktionen auf, wenngleich der Patient den Ausschlag oft als unangenehm empfindet. Nach K u r t i n (1973) stellt das Auftreten einer Follikulitis aber keinen Grund für eine Unterbrechung oder das Absetzen der Lithiumtherapie dar.

Lithium-Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

D e g k w i t z und Mitarbeiter (1976) berichteten über relativ häufiges Auftreten von Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt.

Die meisten Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Magen- und Bauchschmerzen und Diarrhoen sind nur von vorübergehender Dauer.

S v e s k a und Mitarbeiter (1970) führten Untersuchungen an 91 Patienten durch, die 1 - 30 Monate Lithium nahmen. Sie fanden dabei 31 x Diarrhoe, 23 x Brechreiz und 16 x Erbrechen.

V a c a f l o r (1970) berichtete von einem Auftreten der Diarrhoe in 28 % der Fälle. Bei seinen Untersuchungen trat die Diarrhoe nur bei einem Lithiumserumniveau über 0,8 mVal/l auf.

S c h o u (1969) teilte die Diarrhoe in 2 Gruppen:

- 1.) Leichte Diarrhoe, die dann auftritt, wenn das Lithiumserumniveau niedrig ist. Sie ist mit Serumlithiumspitzen verbunden und geht gewöhnlich ohne Reduzierung der Dosis zurück.
- 2.) Schwere Diarrhoe, die nur dann auftritt, wenn das Lithiumserumniveau 2,0 mVal/l übersteigt.

Es treten aber nicht nur leichte Störungen im Magen-Darmtrakt auf.

V a r s a m i s und W a n d (1972) beschrieben eine schwere und fortdauernde Diarrhoe bei einem sehr niederen Lithiumserumniveau. Es handelte sich dabei um einen 40-jährigen Mann, der 4 x täglich 300 mg Lithiumcarbonat erhielt. Nach 3 Wochen entwickelte er ein akutes Abdomen. Die Diagnose lautete auf eine regionale Ileitis. Ein Abschnitt des Darmes wurde reseziert. Es blieb aber eine

schwere Diarrhoe mit 10 - 15 Stühlen täglich weiterhin bestehen.

Die Lithiumdosis wurde auf 3 x täglich 300 mg und später auf 2 x 300 mg gesenkt, doch die Diarrhoe hielt in unvermindertem Ausmaß an.

Nachdem Lithium abgesetzt wurde, verschwand die Diarrhoe größtenteils. Der Patient hatte jetzt nurmehr 2 - 3 leichte Durchfälle täglich.

V a r s a m i s und Mitarbeiter (1972) machten das Lithium für das Auftreten der regionalen Ileitis verantwortlich. Sie warnen vor unvorsichtiger Anwendung von Lithium bei Patienten, die eine gastrointestinale Erkrankung haben. S v e s t k a und Mitarbeiter (1970) berichteten auch in einem Fall über das Auftreten einer Magenblutung, die durch die Lithiumeinnahme verursacht worden sein dürfte. Ebenfalls berichteten sie vom Auftreten kolikartiger Schmerzen im gastrointestinalen Bereich.

H a n u s und Mitarbeiter (1972) berichteten über einen anderen Patienten, der 3 Wochen Lithium erhielt. Bei diesem Patienten entwickelte sich ein Magenulcus. Nachdem Lithium abgesetzt und eine konservative Behandlung eingeleitet wurde, verschwanden die Beschwerden. Eine Magenbreipassage nach 2 Monaten zeigte das Ulcus abgeheilt.

B o r g und Mitarbeiter (1974) führten Untersuchungen an 30 Männern mit normalen Lithiumtabletten und Retard-Tabletten in 4 Untersuchungsabschnitten durch. (Siehe Tabelle 1, S. 136)

Als Ergebnis der Doppelblind-Placebostudie fanden sie, daß die Tabletten, die sich rasch auflösten, Erbrechen in größerem Maß herbeiführten, als die Retard-Tabletten. (Siehe Abbildung 1, S. 137)

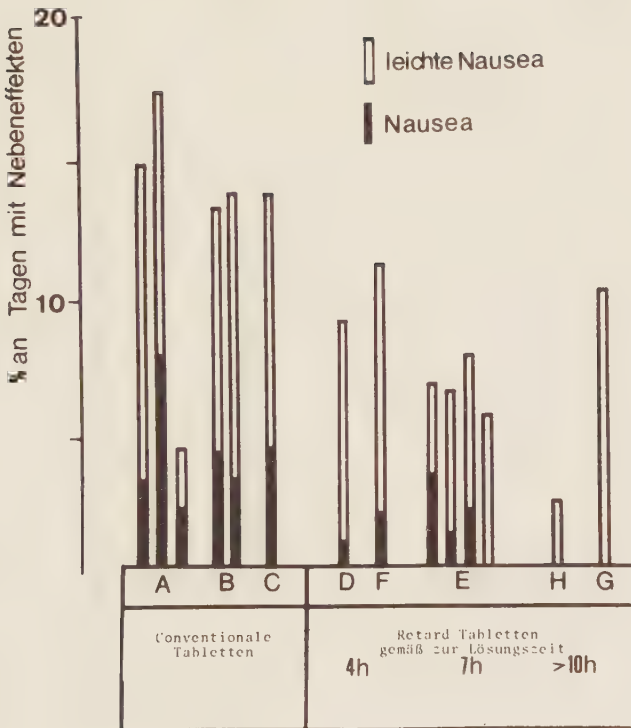
Tabelle 1

Zusammensetzung der verwendeten Lithiumtabletten.

Tabletten	Lithium- Salz	Auflösung (Min.)	% gelöst innerhalb			
			1	2	4	6 h
A	Carbonat	3	100			
B	Sulphat	3	100			
C	Citrat	15	92	100		
D	Ret.-Tabl. Sulphat		50	70	100	
E	" Sulphat		40	60	83	95
F	" Citrat		50	70	93	100
G	" Citrat		35	55	70	78
H	" Fumarat		35	55	75	86

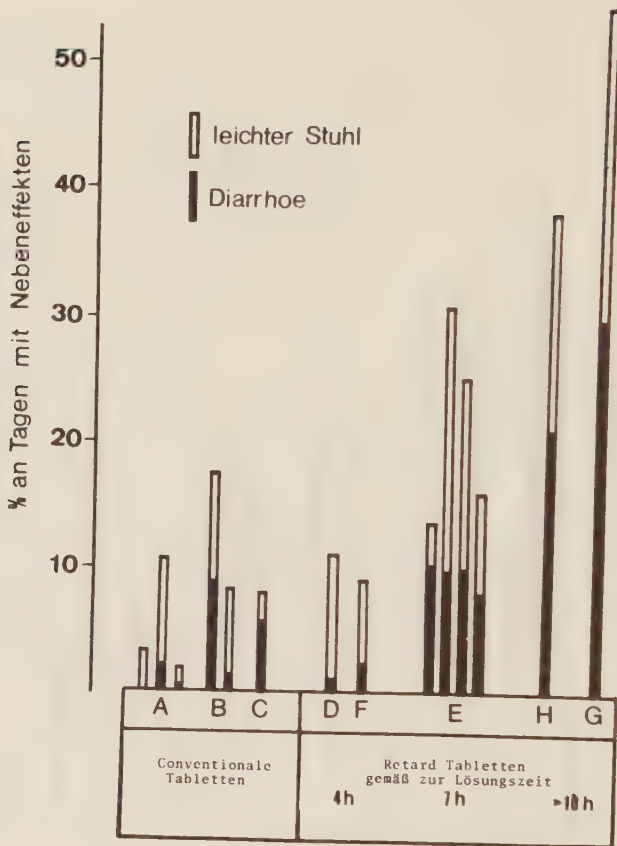
Je langsamer Lithium jedoch freigesetzt wurde, desto stärker machte sich die Diarrhoe bemerkbar. (Siehe Abbildung 2, S. 138).

Abbildung 1



Häufigkeit des Erbrechens bei den 4 Untersuchungsabschnitten mit verschiedenen Lithiumtabletten.

Abbildung 2



Häufigkeit des abführenden Nebeneffektes bei 4 Untersuchungsabschnitten mit verschiedenen Lithiumtabletten.

Durch Lithium verursachte Gewichtszunahme

Gewichtszunahme während der Lithiumbehandlung wurde bereits von vielen Autoren berichtet. Meistens handelte es sich dabei um Begleiterscheinungen anderer Nebenwirkungen, die besonders das Herz und die Schilddrüse betrafen.

S c h o u und Mitarbeiter (1970) berichteten eine Gewichtszunahme über 5 kg bei 11 % der Patienten, die ein Jahr oder länger mit Lithium behandelt wurden. Sie bemerkten bei diesen Patienten eine unterschiedliche Reduktion des Gewichts.

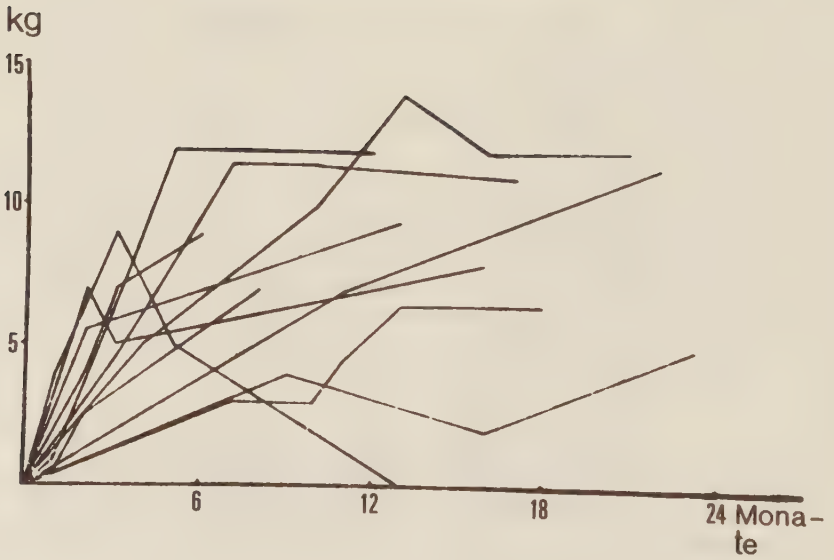
M ü l l e r und Mitarbeiter (1975) fanden bei 11 Patienten während der Lithiumtherapie eine eindeutige Gewichtszunahme. Bereits 1 Monat nach Beginn der Behandlung wurden Werte bis zu 4 kg erreicht. Im Verlauf des 1. Jahres stieg die Gewichtszunahme dann bis auf 15 kg, um dann eine gewisse Tendenz zum Stillstand zu zeigen. (Siehe Abbildung 1, S. 140).

Nach Beobachtungen von D e m p s e y und Mitarbeitern (1976) leiden etwa 1/3 aller Patienten während einer chronischen Lithiumprophylaxe an Gewichtszunahme, die in ausgeprägten Fällen zwischen 5 und 15 kg beträgt. Nach ihren Erfahrungen treten übermäßige Gewichtszunahmen überwiegend bei Frauen auf.

Der Großteil der Patienten beklagte sich darüber, durch eine Diät kein Gewicht zu verlieren.

D e m p s e y und Mitarbeiter (1976) führten also Versuche an 6 Patienten durch, die sich über eine ausgeprägte Gewichtszunahme beklagten. Sie erhielten eine ausgesuchte 900 Kcal-Diät täglich. Diese enthielt unter anderem 10 mVal

Abbildung 1



Gewichtszunahme bei 11 Patienten unter der Lithium-
behandlung.

Natrium, das durch eine 1 g Kapsel NaCl 5 x täglich ergänzt wurde, und 60 mVal Kalium.

Ebenso wurde die tägliche Flüssigkeitszufuhr festgelegt. Die Lithiumtherapie wurde dabei in gleichem Maße fortgeführt. Alle Patienten verloren während der 10-tägigen Diät an Gewicht. Der Gewichtsverlust betrug 2 - 3,8 kg. (Siehe Tabelle 1)

Tabelle 1

Gewichtsänderungen bei 6 Patienten während der Lithiumdauerbehandlung (in kg).

Patient	Alter Jahre	Dauer der Lithiumbe- handlung	Gewicht vor der Behand- lung	Größte Ge- wichtszu- nahme wäh- rend der Li- thiumbehand- lung	Gewichtsver- lust während der Diät
1	63	77	63.0	12.0	2.4
2	58	12	77.6	4.5	3.8
3	39	3	65.6	8.9	3.3
4	51	12	75.0	6.2	2.9
5	46	78	61.2	15.6	2.0
6	51	60	67.8	9.8	2.9

Der Mechanismus, der der Gewichtszunahme zugrunde liegt, ist nicht klar.

P l e n g e und Mitarbeiter (1973) glaubten an einen Effekt des Lithiums auf den intermediären Metabolismus. Sie behaupteten, daß die Auswirkungen von Lithium auf den

Zucker-Metabolismus in einer erhöhten Fettgewebekonstruktion bei Patienten, die Lithium nehmen bestehen. So konnten sie bei Ratten, die mit Lithium behandelt wurden, etwa 70 % mehr Gewicht erzeugen, als bei Ratten, die mit Natrium behandelt wurden. Sie nahmen dies als schlüssigen Beweis, daß Lithium allein die Gewichtszunahme bei Patienten verursacht.

Geschmacksveränderungen während der Lithiumbehandlung

Von einigen Autoren wurden während der Lithiumbehandlung Änderungen im Geruchs- und Geschmackssinn beobachtet.

D u f f i e l d (1973) berichtete über einen 50-jährigen Patienten, der 250 mg Lithiumcarbonat 3 x täglich erhielt. Ein paar Tage nach Beginn der Behandlung bemerkte er einen merkwürdigen und unerfreulichen Geschmack an bestimmten Lebensmitteln.

Zuerst trat dieses Phänomen bei Butter und Sellerie auf. Beide hatten einen strengen Geschmack, wie er ihn noch nie verspürt hatte. Der neue Geschmack schien den ursprünglichen Geschmack zu überlagern und war bei beiden Lebensmitteln gleich.

Gekochter Sellerie hatte zusätzlich einen herben Geruch, den der Patient als unangenehm empfand. Andere Gemüse schmeckten und rochen ganz normal.

Er nahm Margarine statt Butter. 2 Wochen später jedoch entwickelte weicher und milder Käse den gleichen unangenehmen Geschmack, etwas später auch die Margarine.

Andere Lebensmittel wie zum Beispiel Milch, Eier und Äpfel bleiben normal, wohingegen einige Gemüsearten wie zum Beispiel Zwiebel sehr unangenehm schmeckten. Die Lebensmittel erschienen allgemein wenig appetitanregend.

Sogar eine Spur Butter in einem Kuchen genügte, um diesen ungenießbar zu machen.

Nach Absetzen der Lithiumtherapie kehrte der normale Geschmack innerhalb von 2 Tagen wieder zurück.

H i m m e l h o c h und Mitarbeiter (1974) berichteten ebenfalls über Geschmacksveränderungen während der Lithiumtherapie.

In einer Gruppe von 450 Patienten, die mit Lithium behandelt wurden, beklagten sich annähernd 1 von 20 Personen, daß Butter und andere Milchprodukte wie mit Butterfett verdorben schmeckten. Dieser schlechte Geschmack verschwand 3 Tage nach Absetzen der Lithiumtherapie. Sogar noch mehr Patienten bemerkten eine Geschmacksveränderung bei Sellerie.

Versuche an Ratten, die von H i m m e l h o c h und H a n i n (1974) durchgeführt wurden, zeigten, daß im Bulbus olfactorius und in der Hypophyse eine größere Lithiumkonzentration als in den übrigen Teilen des Gehirns vorhanden war.

Diese große Konzentration in den Bulbi olfactorii könnte für die Geschmacksstörung der Patienten verantwortlich sein.

Lithium in der Schwangerschaft

Wie bekannt ist, treten bei der Lithiumbehandlung, besonders bei der Lithiumdauerbehandlung, eine ganze Reihe von Nebeneffekten auf. Viele davon verlaufen ohne große Auswirkung auf den Patienten. Es kann aber zu Intoxikationen bei zu hohem, aber auch bei normalem Lithiumserumniveau kommen.

Gefährdet durch die Lithiumtherapie scheinen besonders schwangere Frauen zu sein, und so ist diesem Gebiet große Aufmerksamkeit zu widmen.

Da besonders die prophylaktische Behandlung mit Lithium immer größeren Einfluß nimmt, sind unter den behandelten Patienten auch Frauen im fruchtbaren Alter, und einige von diesen werden während der Lithiumbehandlung schwanger.

Es wird zwar berichtet, daß die Lithiumbehandlung die schwangere Frau keinem zu großen Risiko aussetzt, aber es werden immer wieder gerade in der Schwangerschaft vermehrt Anzeichen einer Intoxikation bemerkt.

So ein Fall einer akuten postpartum-Vergiftung durch Lithium, die sowohl die Mutter als auch das Neugeborene betraf.

Man glaubt, daß das rapide Ansteigen des Serumlithiums zu toxischen Niveaus, welche sich unmittelbar nach der Geburt entwickelt hatten, aus den haemodynamischen und metabolischen Wirkungen der Geburt resultierte. Die Patientin hatte anfänglich nur geringe Dosen von Lithium erhalten. Da das Lithiumserumniveau aber auf 0 blieb, wurde die Dosis auf 0,9 - 1,35 g/die erhöht. Aber auch jetzt blieb das Serumlithiumniveau bei 0.

W e i n s t e i n und Mitarbeiter (1970) glauben, daß die Patientin ihre Lithiumtabletten nicht regelmäßig, oder zum Teil gar nicht eingenommen hatte, da ja einer Lithiumdosis

von 0,9 - 1,35 g gewöhnlich ein regelmäßiges Lithiumserumniveau von 0,5 - 1,2 mVal/l entspricht.

Als 2. Möglichkeit halten W e i n s t e i n und Mitarbeiter (1970) auch einen Fehler bei der Lithiumbestimmung für möglich.

Kurz nach der Geburt aber hatte die Frau einen toxisch hohen Lithiumserumspiegel um 4 - 5 mVal/l.

Diese Patientin erhielt zusätzlich zur Lithiumtherapie während der letzten Monate Diuretika und war schon unbestimmte Zeit auf eine kochsalzarme Diät gesetzt. 4 Tage vor der Entbindung erhielt sie 2 Diuretika. Begonnen hatte man diese Zusatztherapie augenscheinlich wegen einer Gewichtszunahme und Ausbildung leichter Ödeme.

Bemerkenswert ist, daß die Intoxikation bis zum Zeitpunkt der Entbindung nicht eintrat, obwohl die Frau unter einer kochsalzarmen Diät stand und schon mehrere Wochen Diuretika nahm.

Es war schon früher beschrieben worden, daß Diuretika zur Natriumerschöpfung führen. Viele Berichte weisen auf die Gefahr hin, Lithium solchen Patienten zu verabreichen, die einen niedrigen Natriumspiegel haben, oder schon Diuretika erhalten.

W e i n s t e i n und Mitarbeiter schließen, daß es untragbar sei, die metabolische Stellung während der Geburt und die Rückbildung nach der Geburt mit einer zu niedrigen Kochsalzdiät und Diuretikagabe bei Patienten, die Lithium erhalten, zu komplizieren.

S c h o u und Mitarbeiter (1973) berichteten von Fällen, bei denen die Frauen gut eingestellt waren, was die Lithiumdosis und das Lithiumserumniveau betrifft, und bei denen plötzlich während der Entbindung Lithiumintoxikationen auftraten.

V a c a f l o r und Mitarbeiter (1970) berichteten von

ähnlichen Fällen, bei denen die Patientinnen wegen einer Ödembildung (vorwiegend Knöchelödeme) auf eine niedrige Kochsalzdiät gesetzt wurden und zusätzlich Diuretika erhielten. Zur Zeit der Entbindung stieg dann das Lithiumserumniveau auf Werte von 4 - 5 mVal/l und die Patientinnen entwickelten klinische Zeichen einer Lithiumintoxikation.

Auch hier traten wie bei dem vorher beschriebenen Fall die Intoxikationszeichen bis zum Zeitpunkt der Entbindung nicht auf. Eine Erklärung dafür könnte sein, daß Schwangerschaft und Entbindung in verschiedener Weise die renale Lithiumclearance beeinflussen.

S c h o u und A m d i s e n (1973) fanden nämlich, daß die renale Lithiumclearance bei manisch-depressiven Frauen stieg, wenn sie schwanger wurden, und nach der Geburt auf das alte Niveau fiel.

Da nun die Lithiumclearance unter den meisten Umständen etwa 1/5 der Kreatininclearance ausmacht, können ähnliche Änderungen in der Beziehung von Schwangerschaft und Entbindung zugrunde liegen.

S c h o u und A m d i s e n (1973) führten als Beweis Untersuchungen an 4 gesunden Frauen durch. Bei ihnen wurde während des letzten Abschnittes der Schwangerschaft und nach der Entbindung die Lithiumclearance bestimmt.

Eine kleine Testdosis von Lithiumkarbonat (600 mg) wurde am Abend verabreicht und die Lithiumclearance wurde zwischen 8.00 h morgens und 3.00 h nachmittags bestimmt. Die mittlere Lithiumclearance fiel von 29 ml/Min. vor der Entbindung auf 15 ml/Min. danach. Diese Differenz ist statistisch signifikant. (Siehe Tabelle 1, S. 148)

Tabelle 1

Renale Lithiumclearance bei 4 gesunden Frauen 1 - 3 Monate vor und 6 - 7 Wochen nach der Entbindung.

Fall Nr.	Lithium Clearance (ml/Min.)	
	vor der Entbindung	nach der Entbindung
1	29	16
	39	
	40	
2	32	14
	33	
	21	
3	18	15
	19	
4	28	15
Mittelwerte	29	15

S c h o u und Mitarbeiter (1973) konnten auch mit Ergebnissen bei einer manisch depressiven Frau aufwarten, die unter einer Lithiumdauerbehandlung stand, bevor sie schwanger wurde. Zu dieser Zeit betrug ihre renale Lithiumclearance ungefähr 30 ml/Min. Sie wurde schwanger und die Lithiumdosis wurde unverändert beibehalten. Ihr Lithiumserumniveau fiel allmählich und eine direkte Bestimmung der Lithiumclearance zeigte Werte von 48 ml/Min. Die Lithiumdosis wurde soweit erhöht, daß das Lithiumserumniveau von 1,0 mVal/l erreicht wurde.

Innerhalb von ein paar Tagen nach der Entbindung zeigte die Patientin leichte Intoxikationserscheinungen und das Lithiumserumniveau war bei einer erneuten Kontrolle auf 1,5 mVal/l angestiegen. Die Dosis wurde wieder reduziert, und als die früheren Bedingungen wieder hergestellt waren, betrug die Lithiumclearance wieder ungefähr 30 ml/Min. Man kann aus diesen Untersuchungen ableiten, daß das Steigen der renalen Lithiumclearance in der Schwangerschaft mit einem Abfall der Lithiumkonzentration verbunden ist.

Wenn dies eintritt, ist die Patientin dem Risiko einer Lithiumintoxikation ausgesetzt.

Dieses Risiko ist bedeutend höher, wenn der Patient eine kochsalzarme Diät und Diuretika erhält.

Schon W e i n s t e i n und Mitarbeiter (1970) deuteten nachdrücklich auf die Gefahr des Salzentzuges hin.

S c h o u und Mitarbeiter (1973) schlossen aus diesen Untersuchungen, daß es wichtig ist, das Lithiumserumniveau während der Schwangerschaft in nicht zu großen Abständen zu kontrollieren, besonders in den Tagen vor und nach der Entbindung. In Fällen, bei denen die Lithiumdosis während der Schwangerschaft erhöht wurde, sollte sie nach seiner Meinung beim Auftreten der ersten Wehen gesenkt werden.

Transplazentarer Lithiumaustausch

Wie schon erwähnt, kann die Lithiumbehandlung bei schwangeren Frauen von leichten bis zu schweren Intoxikationserscheinungen führen. Nicht nur bei den Müttern, auch bei den Kindern läßt sich die toxische Einwirkung des Lithiums in geringem oder ausgeprägtem Grad nachweisen.

Es wird über ein Kind berichtet, dessen Lithiumserumniveau bei der Geburt 1,1 mVal/l betrug und das ein gewisses Maß an Hypotonie in den nächsten 48 Lebensstunden zeigte.

Dies wird auch von S t o t h e r s , W i l s o n und R o y s t o n (1973) bestätigt. Sie vermuteten, daß vorübergehende, aber signifikante Effekte der Lithiumtoxizität bei Kindern, die von Müttern geboren werden, deren Lithiumniveau im therapeutischen Bereich liegt, eintreten können.

Sie berichteten über den Fall einer 36-jährigen Frau mit 3 Schwangerschaften - Para I + I - die ein 3,7 kg schweres Kind zur Welt brachte. Sie stand wegen manisch depressiver Symptome während der Schwangerschaft unter 800 mg Lithiumkarbonat täglich. Die Lithiumserumniveaus in der 26., 32. und 35. Woche betrugen jeweils 0,22, 0,06 und 0,20 mVal/l. Sie hatte keine andere Medikation. Das Kind wurde in der 38. Woche wegen einer frühen Sectio und einer bestehenden Querlage durch eine erneute Sectio entbunden.

An anästhetischen Medikamenten wurden 0,6 mg Atropin als Praemedikation, 400 mg Thiopentone, 100 mg Suxamethonium und 20 mg D-Tubocurarin verwendet.

Die Entbindung fand innerhalb 5 Minuten nach Beginn der Operation statt.

Nach 8 - 10 Minuten wurde eine deutliche Hypotonie bemerkt. Das Lithiumserumniveau (aus dem Nabelschnurblut genommen) betrug 0,32 mVal/l. Das Kind wurde bereits nach 4 Stunden mit der Flasche gefüttert, aber es war hypotonisch. Die Atmung war flach und etwas mühsam. Schlechtes Saugen, Bradykardie (110/Min.) und anhaltende Hypotonie wurden nach etwa 10 Stunden bemerkt. Der Glukosespiegel lag bei 48 mg/100 ml und die Blutgasanalyse war befriedigend. Eine Brustaufnahme war normal, die Blutkultur steril. Man begann eine arterielle Zusatzernährung.

Der Zustand des Kindes besserte sich langsam während der nächsten 14 Stunden mit tieferer Atmung; Bewegungsarmut war aber nach wie vor zu beobachten.

Das Lithiumserumniveau nach 48 Stunden war 0,38 mVal/l. Während der folgenden 48 Stunden wurden das Saugen und die anderen Reaktionen normal, aber es entwickelte sich ein leichter Ikterus. Am 4. und 6. Tag betrug das Lithiumserumniveau jeweils 0,24 und 0,05 mVal/l. Das Kind begann nun langsam zuzunehmen und war am 13. Tag völlig in Ordnung.

S t o t h e r s und Mitarbeiter (1973) nahmen an, daß das Kind unter einer vorübergehenden Lithiumvergiftung litt. Es kann auch sein, daß Änderungen der Natriumverteilung, zuzuschreiben einer veränderten Natriumeinnahme, das Neugeborene gegen Effekte von Lithium sensibilisieren, wie dies beim Erwachsenen geschieht, obwohl auch andere sensibilisierende Faktoren mitwirken können.

Einen ähnlichen Fall beschrieben auch S i l v e r m a n, W i n t e r s und S t r a n d e (1971). Es handelte sich hierbei um eine 23-jährige Frau, die 900 - 1200 mg Lithiumkarbonat/die wegen einer manischen Psychose erhielt. Sie wurde während der Lithiumbehandlung schwanger, aber die Schwangerschaft wurde erst im 7. Monat erkannt. Die

Lithiumbehandlung wurde daher auch für den Rest der Schwangerschaft unverändert weitergeführt.

2 Wochen vor dem Termin waren die Oestriolniveaus mit 38 mg/48 Std. normal. Man plante, die Wehen medikamentös einzuleiten, um der Mutter die Ängste und Spannungen, die durch das Abwarten der Spontanwehen entstehen könnten, zu ersparen.

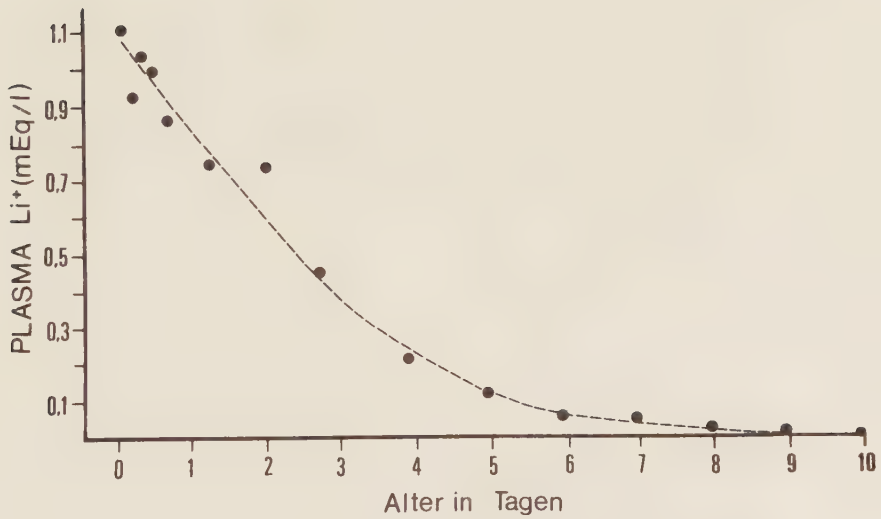
Eine Woche vor dem errechneten Termin traten jedoch Spontanwehen auf. Die erste Geburtsphase dauerte 5 Stunden, die 2. 24 Minuten und in dieser Periode wurde das Kind, ein Mädchen von 3290 g, geradezu gewaltsam geboren. Außer einer minimalen, generalisierten Hypotonie, die 48 Stunden dauerte, war kein pathologischer Befund feststellbar. Die Konzentration des Lithiums wurde bei der Geburt in mütterlichem Blut, in der Amnionflüssigkeit und im Nabelschnurblut gemessen. Es wurden Reihenmessungen während der ersten 10 Lebenstage des Kindes durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 wiedergegeben. (S. 153) Die Elektrolytmessungen und andere klinisch-chemische Parameter bewegten sich alle im normalen Bereich.

Wie oben aufgezeigt, ist die vorübergehende Hypotonie mit oder ohne Begleiterscheinungen eine relativ häufige Form der Lithiumintoxikation von neugeborenen Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Lithium zu sich nahmen. Die durchgeführten Messungen des Lithiumserumniveaus der Kinder kurz nach der Geburt lassen erkennen, daß während der Schwangerschaft das Lithium von der Mutter transplazentar in den Feten gelangt und so die Lithiumvergiftung sowohl intrauterin als auch nach der Geburt bewirkt.

Die Lithiumtherapie bei der Mutter ist also als Grund für die Hypotonie, die Zyanose und die Bradykardie des Neugeborenen anzusehen.

Abbildung 1

Absinken der Lithiumserumkonzentration beim Kind.



Es gibt aber auch andere lithiumbedingte Nebenerscheinungen bei Kindern. So berichteten S t e v e n s , B u r m a n n und M i d w i n t e r (1974) über einen Fall, bei dem an einem Kind vor und nach der Entbindung eine Arrhythmie beobachtet wurde.

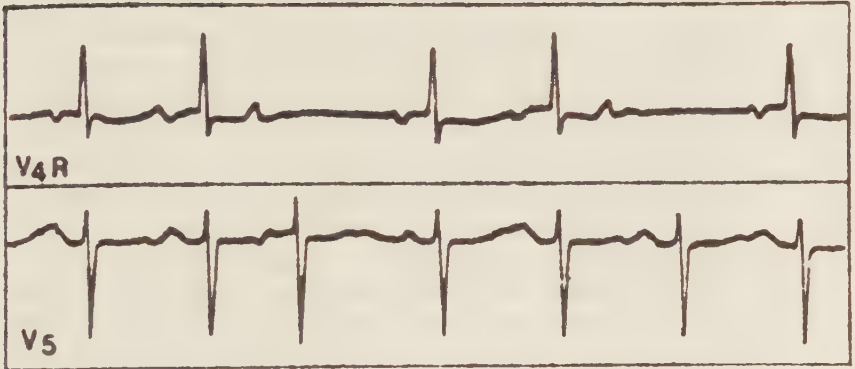
Die 31-jährige Mutter hatte früher schon 2 normale Entbindungen, als sie dann manisch depressiv wurde. Sie wurde mit Lithium behandelt und erhielt 250 mg alle 6 Stunden. Diese Therapie wurde während der ganzen Schwangerschaft beibehalten. Nach 16 Wochen ihrer Schwangerschaft hatte sie ein Lithiumserumniveau von 0,64 mVal/l. Es wurden keine anderen Medikamente außer Chlordiazepoxid und oralen Eisengaben verabreicht. In der 31. Woche traten Wehen auf und man fand den fetalen Herzschlag irregulär; dies blieb auch bei nachfolgenden Untersuchungen so. Die Herzfrequenz betrug dabei zwischen 80 und 140 Schlägen/Min. Nach intravenösen Alkoholinjektionen wurde die Frau weiter ambulant belassen.

In der 35. Woche entband sie einen 2,61 kg schweren Knaben. 24 Stunden später war ihr Lithiumserumniveau 0,58 mVal/l.

Die einzigen Anomalien, die bei dem Knaben gefunden wurden, waren eine Bradykardie mit etwa 80 Schlägen/Min., ein stark ausgeprägter irregulärer Spitzenschlag mit Pulsdefizit und ein diskretes systolisches Spitzengeräusch. Die Brustaufnahme ergab einen normalen Befund, aber das EKG zeigte wechselseitige Vorhofschläge, die einer retrograden Leitung eines normalen Impulses des A - Y Bündels zuzuschreiben sind. (Siehe Abbildung 2, S. 155)

Abbildung 2

Ableitung V_4R und V_5 am 1. Lebenstag des Kindes



Die meisten dieser Impulse resultierten in einer weiter fortschreitenden Leitung zu den Ventrikeln, in denen sie normale QRS-Komplexe lieferten. Bei einigen aber wurde diese Überleitung blockiert. Es fand sich auch ein häufiger T-Wellen-Abfall.

Der Allgemeinzustand des Kindes blieb weiter gut ohne Anzeichen einer Asphyxie, eines Herzfehlers, einer Hypotonie oder Zyanose. Das Lithiumserumniveau am 1. und 2. Tag post partum betrug 0,32 mVal/l.

Die Arrhythmie dauerte insgesamt 8 Tage lang. Gelegentliche ektopische Schläge für weitere 4 Tage wurden beobachtet, obwohl zu diesem Zeitpunkt kein Lithium im Serum mehr nachgewiesen werden konnte. Nach dem 12. Tag wurde kein elektrokardiographischer oder klinischer Schaden mehr entdeckt.

Aufmerksamkeit verdient, daß am ersten Lebenstag innerhalb von 24 Stunden über eine Magensonde 20 ml frisches Blut abgezogen wurden, von dessen Hämoglobin 70 % HbF war. Gerinnungsteste und Blutblättchenzählungen waren normal für ein Frühgeborenes.

Diese bemerkte Arrhythmie schien nach S t e p h e n s und Mitarbeitern (1974) aus folgenden Gründen der mütterlichen Lithiumtherapie zuzuschreiben zu sein.

- 1.) Sie war nur vorübergehend und hörte auf, als das Lithiumserumniveau des Kindes normal wurde.
- 2.) Die T-Wellenabflachung tritt bei Patienten auf, die Lithium erhalten.
- 3.) Die Lithiumvergiftung hat schon Arrhythmien bei Erwachsenen und auch bei Hunden verursacht.
- 4.) Negative T-Wellen und Bradykardie wurden schon bei Kindern bemerkt, deren Mütter während der Schwangerschaft Lithium zu sich nahmen.

Ob die Blutungen, die bemerkt wurden, einer Lithiumvergiftung zugeschrieben werden können, darüber sind sich S t e p h e n s und Mitarbeiter (1974) nicht sicher, zumal ja auch noch kein solcher Fall berichtet worden ist.

Die Lithiumdosis bei der Mutter war normal und das Lithiumserumniveau sehr niedrig.

Es lag unter dem therapeutischen Wert, der für Erwachsene gilt, aber dies mag keine genaue Widerspiegelung des Gewebelithiumniveaus sein.

Es gibt dazu 2 Aussagen:

- 1.) Es erscheint unwahrscheinlich, daß eine Kontrolle des mütterlichen Blutlithiumniveaus eine Toxizität bei Neugeborenen verhindern könnte, denn es wurden normale mütterliche Niveaus gefunden.
- 2.) Bradykardie und irregulärer Herzschlag beim Feten müssen nicht unbedingt ein fetales Unwohlsein bedeuten, wenn die Mutter Lithium erhält.

Hypotonie, Zyanose und Bradykardie sind die hauptsächlichsten Erscheinungsformen einer Lithiumnebenwirkung auf das Neugeborene. Alle diese Erscheinungen sind vorübergehend und von harmloser Natur. Sie verschwinden in der Regel sofort, wenn das Lithiumserumniveau auf 0 abgesunken ist.

Schwerwiegende Schäden, nämlich Mißbildungen des Embryos, können auftreten, wenn die Mutter zumindest in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft Lithium eingenommen hat. Es war lange Zeit sehr umstritten, ob Lithium während der Schwangerschaft für schwerwiegende Veränderungen verantwortlich gemacht werden kann, denn man fand anfangs nur wenige Kinder mit Mißbildungen, deren Mütter in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft Lithium genommen hatten. Man weiß aber auch, daß bei der allgemeinen Bevölkerung Kinder mit Mißbildungen auftreten, und ihre Anzahl ist etwa so groß wie man sie bei Kindern fand, deren Mütter unter Lithium standen.

Es ist seit vielen Jahren bekannt, daß Lithium, wenn man es dem umgebenden Medium der Eier von Seeschnecken oder anderen

niederen Organismen hinzugefügt hat, in die Morphogenese derart eingreifen kann, so daß Monster entstehen. Man vermutete eine gleiche Auswirkung auch bei Säugetieren und stellte daher vor allem mit Mäusen und Ratten aber auch mit Kaninchen oder Affen Versuche mit Lithium an.

So fand S z a b o (1970) bei Versuchen an schwangeren Mäusen, denen er Lithium über eine Magensonde verabreichte, bei 30 % der Jungen Gaumenspalten.

Andere Autoren berichteten ebenfalls von einer ziemlich großen Häufigkeit von Mißbildungen bei Ratten, deren Muttertiere während der ersten 17 Tage der Schwangerschaft tägliche intraperitoneale Injektionen von Lithiumchlorid erhalten hatten.

Sie fanden bei 39 % der Jungen Gaumenspalten, bei 45 % äußere Ohrdefekte und sogar in 63 % Augendefekte.

J o h a n s e n (1971) und G r a l l a und Mitarbeiter (1972), die ebenfalls Studien mit Tieren durchführten, denen man Lithium in Trinkwasser, als Salzdiät, intraperitoneal oder subcutan verabreichte, zeigten jedoch keine ähnlichen Ergebnisse.

Besonders intensiv befaßte sich J o h a n s e n (1971) mit der Frage, ob Mißbildungen auch bei Säugetieren, als Folge der Lithiumbehandlung auftreten können. Er führte Versuche mit eigenen, durch Inzucht erzeugten Wistar Ratten durch.

In früheren Experimenten verwendete er Lithiumchlorid in einer festgelegten Diät und ordnete an, jede unnötige Bewegung der Tiere zu vermeiden.

2 Gruppen von Ratten erhielten jeweils Dosen von 1,78 und 0,93 mVal Lithium pro kg Körpergewicht täglich.

Es wurden hierbei keine Mißbildungen gefunden.

So beschloß er nun, Lithiumchlorid subcutan zu injizieren. Er untersuchte dabei 42 Ratten mit einem Gewicht zwischen 170 und 215 Gramm. Die Anfangsdosis betrug 6,25 mVal Lithium pro Körpergewicht (212 mg pro kg). Diese Dosis wurde am 4., am 7., oder am 9. Tag der Schwangerschaft gegeben. Es folgte eine tägliche Dosis von 2 mVal Lithium pro kg (85 mg pro kg) bis zum 19. Tag. Die Konzentrationen der injizierten Lösungen waren 10,6 %, 8,5 % und 3,4 %, gegeben in Mengen von 2,5 ml pro kg Körpergewicht. Die initiale Dosis ergab bei den 2 Gruppen der Ratten ähnliche Spitzenwerte von 9 - 10 mVal/l. Man fand sie in Blutproben, die 15 Min. nach der Injektion genommen wurden.

Am 20. Tag wurden die Tiere getötet.

In einem Fall, bei einer Ratte, die die Injektion am 4. Tag erhielt, waren bei einem Jungen der Femur, die Tibia und die Fibula bilateral nicht angelegt. Die Füße waren direkt am Stamm befestigt.

Diese Mißbildung kann nach J o h a n n s e n (1971) aber auch spontan gewesen sein.

Um die eventuelle Anzahl der Mißbildungen an Kindern zu klären, deren Mütter in der Schwangerschaft Lithium zu sich genommen hatten, wurde 1968 das sogenannte "Register der Lithium-Babys" geschaffen. "Ein Lithium Baby" wird als ein Kind definiert, das von einer Frau geboren wurde, die während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft mit Lithium behandelt wurde.

Congenitale Mißbildungen werden als makroskopische Anomalien der Struktur, die einer fehlerhaften Entwicklung zuzuschreiben - und bei der Geburt vorhanden - sind, definiert. Das "Register der Lithium Babys" bezog sich

ursprünglich auf die skandinavische Bevölkerung, aber schon bald kamen auch Berichte von außerhalb, besonders von Amerika und Kanada.

1970 hatten S c h o u und Mitarbeiter (1970) bereits 40 Fälle vorliegen, die dem Register zuzuordnen waren. Es fanden sich dabei 2 Fälle von Mißbildungen.

- 1.) Bei einem dänischen Kind fand sich eine unilaterale Mikrotie und Gehörgangs-Atresie.
- 2.) Bei einem kanadischen Kind fanden sich Klumpfüße beiderseits, eine Spina bifida und eine Meningocele im Lumbalbereich.

V a c a f l o r und Mitarbeiter (1970) beschrieben diesen Fall. Das Kind wurde von einer 28-jährigen Frau geboren, die ungefähr 8 Wochen vor der Konzeption wegen schwerer manischer Episoden Lithiumcarbonat und Chlorpromazin erhielt. Die Lithiumbehandlung mußte wegen der Schwere der Krankheit während der ganzen Schwangerschaft beibehalten werden. Die Schwangerschaft selbst verlief normal, bis die Frau ungefähr 1 Woche vor der Entbindung Knöchelödeme bekam.

Kochsalzarme Diät und Diuretika wurden gegeben, worauf das Ödem verschwand. Es traten dafür aber ein leichter Handtremor und Diarrhoe auf. Wie schon erwähnt, hatte das Kind schwere Mißbildungen bei der Geburt, die sich als eine Stenose des Aquädukts mit Hydrocephalus als Spina biphida mit einer Meningocele im Lumbalbereich, bds. Klumpfüßen und einem Equinovarus mit Paralyse darstellten. Die beiden mißgebildeten Kinder müssen in Relation zu den übrigen 38 Kindern gesehen werden, die völlig gesund waren.

Man weiß ja, daß in der allgemeinen Bevölkerung wenigstens

7 % aller lebend geborenen Kinder Defekte haben. Die Hälfte von ihnen ist bereits bei der Geburt festzustellen. Aus diesem Grund ist es nicht klar, ob die beiden Mißbildungen auf die Lithiumeinnahme der Mutter während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft zurückzuführen sind, oder ob sie sich spontan entwickelten.

S c h o u und Mitarbeiter (1971) meinten dazu, man solle mit der Lithiumbehandlung während der Schwangerschaft vorsichtig sein, da die Möglichkeit einer ähnlichen Auswirkung beim Menschen besteht, wie sie bei Tieren gefunden wurde.

1971 bestand das Register bereits aus 60 Berichten.

Zu den beiden berichteten Fällen von Mißbildungen wurde nun eine weitere Mißbildung, diesmal cardialer Natur gefunden. Die übrigen 57 Kinder waren völlig gesund.

Nach S c h o u und Mitarbeiter (1971) entspricht aber dieses Verhältnis durchaus dem Vorkommen in der allgemeinen Bevölkerung.

Man kann aus diesen Studien von nur 60 Kindern keinen definitiven Schluß ziehen, aber diese Angaben lassen zumindest den Schluß zu, daß die Lithiumbehandlung von Patienten während der Schwangerschaft nicht mit einem zu hohen Risiko von Mißbildungen verbunden ist.

S c h o u und Mitarbeiter (1971) stellten aber aus Vorsicht folgende Forderungen:

- 1.) Man solle die Indikation der Lithiumbehandlung bei Frauen im fruchtbaren Alter strenger als gewöhnlich setzen.
- 2.) Man solle auf den Gebrauch von kontrazeptiven Maßnahmen während der Dauer der Lithiumbehandlung drängen.
- 3.) Man solle die Lithiumbehandlung während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft unterbrechen, außer, wenn frühere Absetzungen gezeigt haben, daß für die Frau dann eine ernsthafte Gefahr besteht.

Um eine größere Genauigkeit in den Untersuchungen zu erreichen, führten S h o u , G o l d f i e l d , W e i n s t e i n und V i l l e n e u v e (1973) das Register weiter. Es waren jetzt 118 Fälle beschrieben. Aber auch jetzt zeigten sich keine anderen Ergebnisse, was das Verhältnis der Mißbildungen betrifft.

Es zeigt sich, daß das Risiko einer Mißbildung geringer ist als man nach einigen Tierversuchen annehmen konnte. Es wird aber auch hier nicht die Frage beantwortet, ob Lithium eindeutig einen mißbildenden Effekt beim Menschen hat oder nicht. Als Ergebnis fand man von den 118 berichteten Fällen:

5 Kinder wurden tot geboren.

7 Kinder starben innerhalb der ersten Lebenswochen.

6 von diesen 12 Kindern waren mißgebildet.

Die gesamte Anzahl der mißgebildeten Kinder betrug 9. Es waren 2 Kinder mit einem Downs-Syndrom darunter. (Siehe Tabelle 2, S. 163)

Die meisten der Mißbildungen waren ernsthafter Natur und führten kurz nach der Geburt zum Tode. Das cardiovasculäre System war in 6 oder 9 Fälle betroffen. (Siehe Tabelle 3, S. 164)

Nach S c h o u und Mitarbeiter (1973) kann sich bei diesen Berichten aber eine Fehlerquelle einschleichen, was das Verhältnis von gesunden zu mißgebildeten Kindern betrifft, da die totgeborenen Kinder, die Kinder, die bald nach der Geburt starben oder mißgebildet waren, eher gemeldet werden, als Kinder, die völlig gesund sind.

Tabelle 2

Informationen, die aus dem "Register der Lithium Babys" November 1972 erhalten wurden. Eine Lithiumbehandlung erfolgte in allen Fällen während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft. Sie wurde zum Teil während der gesamten 3 Monate, in einigen Beispielen während eines Teils davon durchgeführt. Einige der Frauen hatten Lithium während der gesamten Schwangerschaft kontinuierlich erhalten.

	Alle Berichte	Berichte aus Skandinavien	Berichte von außerskandina- vischen Ländern
Anzahl der beobachteten			
Kinder	118	78	40
lebendgeboren	113	73	40
totgeboren	5	5	0
gestorben innerhalb 1 Wo- che nach der Geburt	7	2	5
gestorben nach 2 Wochen	1	1	0
mißgebildet	9	3	6
Down's-Syndrom	2	0	2
Ikterus	2	1	1
Struma	1	1	0
Asphyxie	1	0	1
Schwäche bei der Geburt	2	0	2

Tabelle 3

Informationen über die mißgebildeten Kinder

Fall Nr.	Geburtstag	andere Medikation während der Schwanger- schaft	Geschlecht Gewicht	Mißbildung	Verlauf	Bericht aus
1	9.3.68	keine	w. n. bek.	Aortenstenose	Operation	USA
2	22.5.69	keine	m. 2800 g	Ventrikelseptumdefekt	Tod am 4. Tag	USA
3	23.8.69	Chlorpromazin Diuretika	w. 3080 g	Stenose des Aquädukt Hydrocephalus, Spina bifida, Meningocele, Klumpfüße	unbekannt	Kanada
4	28.9.69	keine	m. 3500 g	Mikrotie	normal	Dänemark
5	7.2.70	Haloperidol, Nortriptylin Barbiturate	unbekannt	Mitralatresie	starb gleich nach Operation	USA
6	23.2.71	keine	w. 3050 g	Ebsteinanomalie	Tod nach einigen Tagen	USA
7	28.9.71	keine	m. 2200 g	einzelne Umbilical- arterie, Hypoplasie des Oberkiefers	Tod nach 5 Stunden	Kanada
8	22.2.72	Amitriptyline	w. 3420 g	Ebsteinanomalie	Tod nach 1 Tag	Dänemark
9	23.5.72	keine	w. 2200 g	Atresie der Tricus- pidalklappe	tot geboren	Dänemark

Man findet in den außerskandinavischen Berichten einen wesentlich höheren Anteil an Mißbildungen als in Skandinavien selbst.

S c h o u und Mitarbeiter (1973) schreiben dies den weniger ausgeprägten Kontakten zu den außerskandinavischen Ärzten zu.

Sie glauben aber trotzdem, daß die Totgeburten und die Mißbildungen bei diesem Bericht prozentual höher sind als in Wirklichkeit, auf keinen Fall aber geringer.

Auch N o r a und Mitarbeiter (1974) halten das Auftreten der 9 Mißbildungen für keinen schlüssigen Beweis für das Auftreten von Mißbildungen, die der Lithiumtherapie zugeschrieben werden können.

Sie beschrieben 2 Fälle von Kindern, die in den ersten Lebenstagen eine schwere Zyanose, Cardiomegalie und einen 4-fach-Rhythmus zeigten. Bei beiden Kindern wurde eine Ebsteinanomalie nachgewiesen.

Beide Mütter hatten während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft Lithium genommen.

Die Häufigkeit des Auftretens von Ebsteinanomalie liegt in der Gesamtbevölkerung bei 1 : 20.000.

N o r a und Mitarbeiter (1974) fanden, daß nur 2 von 733 Patienten, die Lithium während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft nahmen, Kinder mit dieser seltenen Anomalie hatten.

Sie weisen auch nachdrücklich auf die große Anzahl der kardiovaskulären Mißbildungen hin, die 6 x eintraten. Dies bedeutet aber ein 5-faches Ansteigen über die erwartete Häufigkeit der kongenitalen Herzerkrankungen.

Auffallend ist jedoch die Feststellung, daß 3 Kinder trikuspidale Mißbildungen hatten, 2 davon die Ebsteinanomalie und das bedeutet ein 400-faches Ansteigen über die erwartete Häufigkeit.

Nach den Untersuchungen von N o r a und Mitarbeiter (1974) zeigt sich im Zusammenhang mit dem "Register der Lithium-Babys", daß 8 von 120 Patienten, die der Lithiumbehandlung in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft ausgesetzt waren, Kinder mit kongenitalen Herzfehlern hatten.

4 von diesen hatten die Ebsteinanomalie.

Nach N o r a und Mitarbeiter (1974) ist es schwierig, eine ätiologische Beziehung zu leugnen, besonders bei Patienten, die für die Ebsteinanomalie und für andere kongenitale Herzkrankheiten praedisponiert sind.

Besonderes Augenmerk auf die cardio-vasculären Veränderungen bei sogenannten Lithium Babys richteten W e i n s t e i n und G o l d f i e l d (1975).

Sie haben in Zusammenarbeit mit Kollegen aus Dänemark und Kanada über mehrere Jahre Informationen über Kinder gesammelt, die im Uterus Lithiumkarbonat ausgesetzt waren.

Es wurde eine Gesamtmenge von 150 solcher Berichte erhalten.

143 von diesen trugen folgende Kriterien und konnten in das "Register der Lithium Babys" aufgenommen werden.

- 1.) Lithiumanwendung bei der Mutter mindestens einige Zeit während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft.
- 2.) Die Möglichkeit, bei Kindern, bei Feten oder in ausreichenden fetalen Geweben signifikante Anomalien zu erkennen.

Jüngste Hinzufügungen zum Register haben die Ansicht unterstützt, daß ein unerwartet hohes Auftreten von großen cardio-vasculären Anomalien unter den mißgebildeten Kindern gefunden wurde. (Siehe Tabelle 4, S. 167)

Tabelle 4

Angaben über mißgebildete Kinder vom "Register der Lithium-Babys"

Fall Nr.	Geburtstag	andere Medikation während der Schwan- gerschaft	Geschlecht Gewicht	Mißbildung	Verlauf	Bericht aus
1	9.3.68	keine	w. n. bek.	Aortenstenose	Operation	USA
2	22.5.69	keine	m. 2800 g	Ventrikelseptumdefekt	Tod am 4.Tag	USA
3	23.8.69	Chlorpromazin Diuretika	w. 3080 g	Stenose des Aquädukt Hydrocephalus, Spina bipha, Meningocele Klumpfüße	unbekannt	Kanada
4	28.9.69	keine	m. 3500 g	Mikrotie	normal	Dänemark
5	7.2.70	Haloperidol Nortriptyline Barbiturate	unbekannt	Mitralatriesie	starb gleich nach der Operation	USA
6	23.2.71	keine	w. 3050 g	Ebsteinanomalie	Tod nach ei- nigen Tagen	USA
7	28.9.71	keine	m. 2200 g	einzelne Umbilicalarterie, Hypoplasie des Oberkiefers	Tod nach 5 Stunden	Kanada
8	22.2.72	Amitriptyline	w. 3420 g	Ebsteinanomalie	Tod nach 1 Tg.	Dänemark
9	23.5.72	keine	m. 2200 g	Atriesie der Tricuspidalklappe	Tot geboren	Dänemark
10	30.1.71	Nortriptyline Diazepam	w. 2530 g	Mitralatriesie	Tod am 5.Tg.	USA
11	8.11.72	keine	w. 3500 g	Ebsteinanomalie	lebte noch	USA
12	18.1.73	Nortriptyline	w. 3540 g	offener Ductus arteriosus Ventrikelseptumdefekt	n. 3 Mon.	England
13	30.6.74	Trifluoperazine	w. 4070 g	Ebsteinanomalie		USA

Es zeigt sich in dieser Tabelle, daß 13 Kinder unter den 143 des Registers mißgebildet sind. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 9,1.

2 von diesen Babys hatten Anomalien jeweils des zentralen Nervensystems und des äußeren Ohres.

Die 11 anderen Kinder wurden mit signifikanten Mißbildungen des cardio-vasculären Systems geboren (7,7 % von allen Registereingängen und 85 % von allen mißgebildeten Kindern).

Von diesen 11 Kindern mit cardio-vasculären Anomalien hatten 10 stark ausgeprägte Anomalien am Herz und den großen Gefäßen und das andere Kind hatte nur eine einzelne Umbilicalarterie.

4 Fälle von Ebsteinanomalie waren darunter.

Diese seltene Krankheit besteht aus einer gestörten und verlagerten Tricuspidalklappe mit sekundären Anomalien des rechten Ventrikels und des Vorhofs.

Vorhofseptumdefekte oder offene Foramina ovale können ebenfalls vorhanden sein.

Ergebnisse von mehreren Studien bei Kindern in der ersten Lebenswoche, die von Weinstein und Mitarbeitern (1975) erhalten wurden, zeigen, daß das Auftreten von allen seltenen Anomalien bei solchen Kindern bei ungefähr 30 auf 1000 Geburten liegt.

Das Auftreten der Tricuspidalatresie liegt ungefähr bei 0,09 auf 1000 und das Auftreten der Ebsteinanomalie bei 0,05 auf 1000 Geburten. Das Verhältnis der Ebsteinanomalie zu allen anderen Anomalien beträgt 1 : 600.

Das Verhältnis der Ebsteinanomalie zu allen anderen Formen kongenitaler Herzkrankheit liegt ungefähr bei 1 : 80 und das Verhältnis von kongenitalen Herzkrankheiten zu allen anderen Mißbildungen bei 1 : 8. Im Gegensatz dazu

ist das Verhältnis der Ebsteinanomalie zu allen seltenen Anomalien in dem Register 1 : 3,3, das Verhältnis der Ebsteinanomalie zu allen anderen Formen kongenitaler Herzkrankheit 1 : 2,5 und das Verhältnis von kongenitaler Herzkrankheit zu allen Mißbildungen 1 : 1,3.

In dem Register ist das Verhältnis von Mißbildungen der Tricuspidalklappe / Tricuspidalatresie zu allen cardialen Anomalien ungefähr 1 : 2, während das Verhältnis der Tricuspidalatresie zu allen cardialen Defekten in den zugrundeliegenden Studien ungefähr 1 : 44 beträgt. (Siehe Tabelle 5)

Tabelle 5

Verhältnisse zwischen verschiedenen Mißbildungen

Mißbildungen	Register der Lithium Babys	erwartete Zahlen
Ebsteinanomalie zu allen seltenen Anomalien	1 : 3,3	1 : 600
Ebsteinanomalie zu allen Formen einer kongenitalen Herzkrankheit	1 : 2,5	1 : 80
Mißbildungen der Tricuspidalklappe / Tricuspidalatresie zu allen Formen einer kongenitalen Herzkrankheit	1 : 2,0	1 : 44
alle Formen einer kongenitalen Herzkrankheit zu allen seltenen Anomalien	1 : 1,3	1 : 8

W e i n s t e i n u n d G o l d f i e l d (1975)
können nach ihren Untersuchungen nicht mit Sicherheit
behaupten, daß kongenitale cardiovasculäre Mißbildungen
viel öfter bei Kindern auftreten, die Lithium aus-
gesetzt sind, als bei Kindern, die Lithium nicht aus-
gesetzt sind. Es ist aber wahrscheinlicher, daß sie es
sind.

Als Alternative zu diesem Schluß ist anzunehmen:

- 1.) Daß abnorme Babys häufiger gemeldet werden als nor-
male, und daß schwerwiegende Anomalien (wie z.B.
die Ebsteinanomalie) vollständiger berichtet werden,
als weniger beeindruckende Effekte.
- 2.) Daß das Aussetzen von Lithium den Feten gegen Miß-
bildungen schützt, die anders sind als solche von
cardiovasculärer Natur.
- 3.) Daß es eine Verbindung gibt zwischen manisch depressi-
ver Krankheit und cardiovasculären Anomalien, unab-
hängig von der Lithiumaussetzung.

Die erste dieser Möglichkeiten ist nach W e i n s t e i n
und Mitarbeitern (1975) vermutlich richtig, und wurde
auch schon anderweitig diskutiert.

Die anderen 2 Möglichkeiten verdienen eine Untersuchung.
Die Autoren glauben, daß die offensichtlich ungewöhnlichen
Manifestationen bedeutender cardio-vasculärer Anomalien
unter mißgebildeten Lithium Babys die frühere Empfehlung
auf Vorsicht bei der Lithiumtherapie bei schwangeren
Frauen bestärkt.

Lithiumaufnahme über die Muttermilch

Wie schon oben erwähnt, ist ein transplazentarer Übergang von Lithium auf den Feten möglich. Gezielte Lithiumserumuntersuchungen nach der Geburt zeigten dies deutlich. Man fand bei den untersuchten Kindern einen Lithiumserumspiegel, der etwa die Hälfte des Lithiumserumniveaus der Mutter betrug. In jüngerer Zeit machte man sich Gedanken über andere Übertragungsmöglichkeiten des Lithiums von der Mutter auf das Kind und stellte Untersuchungen über die Vor- und Nachteile des Stillens von Frauen, die unter Lithium standen, an. Kinder, die von Frauen gestillt werden, die unter Lithiumbehandlung stehen, nehmen Lithium mit der Milch auf.

Ihr Lithiumserumniveau beträgt $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ des Niveaus der Mutter oder Amme. Lithium gelangt vom Blut in die Milch. Ein gewisser Betrag wird von den Kindern aufgenommen.

Von S c h o u und A m d i s e n (1973) wurde die qualitative Aufnahme und die Lithiumserumkonzentration an Kindern untersucht.

Als Ergebnis fand man, daß die Lithiumkonzentration in der Milch ungefähr halb so hoch war wie die Lithiumserumkonzentration der stillenden Frau. (Siehe Tabelle 6, S. 172).

Es wurden Milchproben zu verschiedenen Zeiten des Stillens analysiert. Die Konzentration blieb ziemlich konstant. Während der ersten Lebenswochen war die Lithiumserumkonzentration des Kindes etwa die Hälfte des mütterlichen Serums und während der folgenden Wochen etwa $\frac{1}{3}$.

Tabelle 6

Lithiumkonzentrationen im Serum der Mutter, ihrer Milch und dem Serum des gestillten Kindes.

Fall Nr.	Zeit nach der Geburt (Wochen)	Lithiumkonzentrationen (mmol/l)		
		Serum der Mutter	Milch	Serum des Kindes
1	1	0,34	0.16	0,22
2	1	-	0,3	0,3
3	1	1,5	0,6	0,6
4	2	0,9	0,3	0,3
5	2	0,84	0,65	0,15
6	3	0,57	0,24	-
7	4	-	0,5	0,1
8	10	0,50	0,12	-

Es gibt verschiedene Meinungen über das Stillen von Kindern durch mit Lithium behandelte Frauen.

Einige Autoren behaupten, daß ja das Kind während der Schwangerschaft der gleichen Lithiumkonzentration wie die Mutter ausgesetzt ist.

So also scheint es unwahrscheinlich, daß eine geringe Konzentration für ein paar Monate mehr einen Schaden anrichtet.

Andere Autoren sagen dagegen, der unnötige Einsatz von Medikamenten sei unerwünscht und potentiell gefährlich.

S c h o u und Mitarbeiter (1973) sind der Meinung, daß in Fällen, bei denen die Mutter unter Lithiumbehandlung steht, eine Flaschenfütterung ratsam ist.

Einfluß der Lithiumbehandlung auf die Chromosomen

In einigen Fällen berichteten Autoren über Chromosomenveränderungen während der Lithiumbehandlung.

Es herrschen darüber unterschiedliche Meinungen.

Der toxische Effekt von verschiedenen psychotropen Medikamenten auf die Chromosomen wurde schon früher wiederholt beschrieben.

F r i e d r i c h und Mitarbeiter (1969) führten Versuche bei einem 44-jährigen Mann durch, der noch nie mit psychotropen Medikamenten behandelt worden war.

Sie entnahmen ihm 4 Blutproben. 2 von 4 Leukozytenkulturen wurde Lithium zugegeben.

Bei diesen in vitro Versuchen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kulturen, denen Lithium zugesetzt wurde, und den Kontrollkulturen in der Häufigkeit von Sprüngen, Brüchen, hypodiploiden - und hyperdiploiden Zellen. Man sah aber sehr viel weniger Mitosen, vor allem bei Lithiumkonzentrationen, die sich im toxischen Bereich bewegten.

Bei Versuchen an Patienten, die Lithium nahmen, fanden F r i e d r i c h und Mitarbeiter (1969) jedoch eine signifikant höhere Anzahl von Brüchen und hypodiploiden Zellen als bei Kontrollpersonen, die kein Lithium erhielten. (Siehe Tabelle 1, S. 174)

G e n e s t und V i l l e n e u v e (1971) sind anderer Meinung. Bei ihren Untersuchungen an 19 Patienten, die Lithium erhielten, fanden sie keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollpersonen in Bezug auf Brüche und hypodiploide Zellen.

Tabelle 1

Verteilung der Behandlungsdauer, der höchsten Tagesdosis, der Gesamtdosis, der Sprünge, Brüche, hypodiploiden und der hyperdiploiden Zellen bei Patienten, die mit Lithium behandelt wurden.

Patient Nr.	Ge- schlecht	Alter Jh.	Behand- lung Monate	Höchste Tages- dosis mg	Gesamt- dosis g.	Sprünge	Brüche		hypodipl. Zellen	hyperdipl. Zellen		Gesamt- zahl d. Zellen
							Gesamt	%		Gesamt	%	
1	W	45	147	600	1234	2	3-2	1	1-6	.	.	62
2	W	70	134	600	3632	11	11-6	5	5-3	30	31-6	95
3	M	66	2	900	50	16	27-6	5	8-6	5	8-6	58
Gesamt						29	13-5	11	5-1	35	16-3	215
11 Kontrollpersonen						57	10-3	3	0-5	38	6-9	554

Es stellte sich jedoch, wie bei F r i e d r i c h und Mitarbeitern (1969) ein signifikant größerer Abfall des Mitoseindex bei den mit Lithium behandelten Patienten dar.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch J a r v i k und Mitarbeiter, die bei 16 manisch-depressiven Patienten, die Lithium von 2 Wochen bis zu 2 Jahren genommen hatten, Chromosomenuntersuchungen durchführten.

Auch sie fanden keine signifikanten Unterschiede.

Wenn auch die Ergebnisse und die Meinungen über das vermehrte Auftreten von Brüchen, Sprüngen, hypodiploiden und hyperdiploiden Zellen während der Lithiumbehandlung recht unterschiedlich sind, so stimmen die Autoren dennoch überein, daß die Mitose bei Patienten, die Lithium nehmen, erheblich gestört ist.

Diskussion und Zusammenfassung

In neuerer Zeit wird Lithium in immer größerem Umfang zur Behandlung manisch-depressiver Gefühlsstörungen verwendet. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der prophylaktischen Behandlung zu.

Eine Anzahl von Nebenwirkungen der Lithiumtherapie ist bekannt und bereits ausreichend beschrieben. In der Regel sind diese Nebenerscheinungen harmloser Natur; sie werden vom Patienten oft nicht bemerkt oder als nicht störend empfunden.

Sie sind meist rasch reversibel, wenn die Therapie unterbrochen wird.

Tremor gilt als die häufigste Nebenwirkung der Lithiumbehandlung.

Sein Auftreten wird von einigen Autoren bis zu 80 % der mit Lithium behandelten Patienten angegeben.

Sein tatsächliches Auftreten unter Auswertung der hier verwerteten Literatur dürfte jedoch bei etwa 2/3 aller Patienten liegen.

Der durch Lithium verursachte Tremor stellt einen Halte-Intentionstremor mit einer Frequenz von ca. 10 Schlägen in der Minute dar.

Dies unterscheidet ihn vom Parkinson-Tremor, der einen Ruhetremor mit 4 - 7 Schlägen in der Minute darstellt.

Der durch Lithium verursachte Tremor wird nur in den wenigsten Fällen als sehr störend empfunden.

Er wird von allen Autoren als benigne und reversibel bezeichnet, und er hört auf, sobald die Lithiumtherapie unterbrochen wird.

Der durch Lithium bedingte Tremor tritt auch oder gerade bei niederen Lithiumserumkonzentrationen auf.

Man fand, daß Nebeneffekte, insbesondere der Tremor bei Lithiumserumwerten über 0,8 mVal/l zunehmen, bei über 60-jährigen Patienten sogar bei Werten über 0,6 mVal/l. Seine Stärke hängt im wesentlichen von der Höhe des Lithiumserumniveaus ab, die Frequenz von 10 Schlägen in der Minuten hingegen ändert sich nicht.

Das erste Auftreten des Tremors liegt in einer größeren Zeitspanne. Oft tritt der Tremor kurz nach Beginn der Therapie auf, und oft erscheint er erst nach Wiederaufnahme einer abgebrochenen Lithiumbehandlung.

Im allgemeinen wird ungefähr der 3. Tag nach Beginn der Lithiumbehandlung als Zeitpunkt des Auftretens von Tremor angegeben.

Tremor wird durch die Behandlung mit Lithiumsalzen ausgelöst. Verstärkt wird diese Wirkung durch zu geringe Kochsalzeinnahme oder medikamentös durch eine Kombinationsbehandlung von Thymo- und Neuroleptika mit Lithium.

Auch Antidepressiva bewirken in Kombination mit Lithium ein verstärktes Auftreten des Tremors.

Da der Tremor, der während der Lithiumbehandlung auftritt, harmloser Natur ist, stellt er keine Kontraindikation zur Fortsetzung der Lithiumtherapie dar, zumal auch eine Reihe wirksamer Medikamente vorhanden sind, die den Tremor trotz fortgeführter Lithiumtherapie gut unter Kontrolle halten.

Besonders Betarezeptorenblocker stellen ein ausgezeichnetes Mittel zur Tremorbehandlung dar.

Viele Versuche mit Propranolol und besonders mit Pindolol, dem wegen seiner spezifischen Wirkung der Vorzug gegeben wird, zeichnen einen Weg vor, die Behandlung des Tremors während der Lithiumtherapie problemlos zu gestalten.

Von vielen Autoren werden Auswirkungen der Lithiumbehandlung auf das zentrale Nervensystem berichtet.

Die Symptome reichen von leichtem Tremor extrapyramidaler Natur bis hin zu völliger zentralnervöser Dekompensation. Änderungen des Reflexverhaltens, tonische Krämpfe, Rhigidität, Ataxie, Dysarthrie und Bewußtlosigkeit werden aufgezeigt.

Man hielt früher das Auftreten extrapyramidaler Symptome für eine voll entwickelte Lithiumvergiftung, die nur bei einem Lithiumserumniveau über 2,0 mVal/l auftrat. Heute weiß man, daß gerade bei Lithiumserumniveaus, die im therapeutischen Bereich liegen, häufig extrapyramidale Nebenreaktionen auftreten.

Eine große Rolle spielt auch hier die Kombinationsbehandlung der Thymo- und Neuroleptika mit Lithium.

Es wird das Auftreten einer Dysarthrie während der Lithiumtherapie berichtet, die völlig reversibel war, sobald die Lithiumdosis gesenkt wurde.

Hirnsyndrome mit unzusammenhängenden Gedankengängen, bizarren Gedankeninhalten, Verringerung der motorischen Aktivität, akustischen und visuellen Halluzinationen werden öfters als Nebenreaktion der Lithiumbehandlung besprochen. Ein Grand-Mal Anfall, der während der Lithiumbehandlung stattfand, stellte sich bei normalem Lithiumserumniveau dar. Er entwickelte sich 4 Tage nach Beginn der Behandlung mit Bewußtlosigkeit, tonisch-klonischen Zuckungen, Zungenbiß und Harninkontinenz.

Auch ein Fall von zentralnervöser Dekompensation mit Rigor, Schweißausbruch, Streckkrämpfen und dem für dieses Bild typischen Luftschnappen, wird besprochen. Er trat innerhalb weniger Stunden nach Beginn der Lithiumtherapie auf, wobei das Lithiumserumniveau im therapeutischen Bereich lag.

Dieser Patient erhielt früher Neuroleptika. Es ist möglich, daß diese Tatsache einen Einfluß auf das Auftreten der Dekompensation ausgeübt hat.

Eine gleiche synergistische Wirkung wie von Thymo- und Neuroleptika mit Lithium wird auch in der Kombination von Antidepressiva mit Lithium gefunden.

Ein besonders Phänomen ist das Auftreten der Zahnradsteifheit während der Lithium-Langzeitbehandlung.

Der Schweregrad der Steifheit steht in enger Beziehung zur Dauer der Therapie. Sie kann als eigenes Syndrom unter einer Lithiumbehandlung auftreten, oder auch in Begleitung anderer extrapyramidalen Symptome.

Die Ursachen für das Auftreten der Hirnsyndrome unter der Lithiumtherapie sind nicht geklärt. Möglicherweise spielt aber die große Lithiumkonzentration, die im Hirn gefunden wird, eine bedeutende Rolle bei dem Erscheinen von extrapyramidalen Symptomen.

Eine relativ gute diagnostische Methode, Hirnschädigungen zu erkennen, bringen EEG-Untersuchungen.

Man findet dabei aber keine Beziehung zwischen der Schwere der EEG-Veränderungen und dem Lithiumserumniveau.

Schilddrüsenstörungen während der Lithiumbehandlung sind ebenfalls ein häufiges Erscheinungsbild.

Sie imponieren in der Regel als einfache euthyreote Strumen, als Hypo-, oder Hyperthyreosen.

Sie treten bei normalem Lithiumserumniveau auf und gelten in der Regel als gutartig.

Ein Großteil der Strumen, die sich unter einer Lithiumtherapie entwickeln, sind euthyreot.

Normalerweise zeigt sich das erste Wachstum innerhalb der ersten 4 Monate am stärksten.

Die Strumen bilden sich nicht spontan zurück.

Eine völlige Rückbildung nach Absetzen der Therapie und zusätzlicher Medikation von Triiodthyronin oder ähnlichen Medikamenten ist umstritten.

Sicher ist, daß sich die Struma nach Absetzen der Therapie nicht weiter vergrößert.

Es wurden aber teilweise Reduktionen der Strumen mit einer Abnahme des Halsumfanges bis zu 3 cm beobachtet.

In der Regel werden die Strumen von den meisten Patienten nicht als sehr störend empfunden.

Nur in Ausnahmefällen tritt ein so überschießendes Wachstum ein, daß es zu ernsthaften Beschwerden durch eine Einengung und Verdrängung des Ösophagus und der Trachea kommt.

Die Strumen, die durch die Lithiumbehandlung entstehen, sind in der Regel weich und diffus.

Die häufigste Nebenwirkung, die eine Lithiumbehandlung an der Schilddrüse hervorruft, ist die Hypothyreose, die mit oder ohne Struma auftreten kann.

Ein Charakteristikum der Hypothyreose sind die abgesunkenen P.B.I.-Werte, ein erhöhtes Gesamtcholesterol, erhöhtes Thyreotropin und ein niedriger Thyroxinspiegel.

Das klinische Bild der Hypothyreose zeigt sich in Trägheit, Müdigkeit, Gewichtszunahme, ödematösen Aufschwellungen, trockener, sich schälender Haut, Obstipationen, Verlangsamung der Pulsfrequenz und verzögerten Sehnenreflexen. Zusätzlich tritt meist Heiserkeit auf.

Der hypothyreote Zustand ist in der Regel gutartig und reversibel.

Allein durch das Absetzen der Lithiumbehandlung zeigt sich häufig eine weitgehende Normalisierung der Werte. Zusätzlich wird in der Regel eine Hormonsuppressionstherapie begonnen, die ein Wiederaufflackern der Symptome verhindert.

Man kann die Hypothyreose in 2 Gruppen aufteilen:

- 1.) Mit Struma und Anzeichen einer Thyreoiditis, geringer Aufnahme von radioaktivem Iod und geringem P.B.I.
- 2.) Kein Struma und keine Thyreoiditis, höhere Iodaufnahme und geringes P.B.I.

Es zeigt sich, daß Frauen, die unter einer Lithiumbehandlung stehen, eher zu Hypothyreoidismus neigen als Männer. Das Verhältnis beträgt etwa 8 : 1.

Wesentlich seltener tritt eine thyreotoxische Krise während der Lithiumbehandlung auf. Nach dem klinischen Bild finden sich Blässe, Ruhelosigkeit, Zittern, starkes Schwitzen und feuchte Handflächen. Tachykardie wird meist ebenfalls gefunden. Serologisch finden sich ein Anstieg des P.B.I., ein Abfall des Thyreotropin und ein Anstieg des Thyreotoxinspiegels.

Es wurden auch Fälle von Hyperparathyreoidismus beschrieben, die möglicherweise durch die Lithiumbehandlung hervorgerufen werden. Diese Patienten zeigen alle ein erhöhtes Serum Kalzium. Das Auftreten des Hyperparathyreoidismus wird ebenfalls als gutartig und völlig reversibel berichtet. Kurze Zeit nach Absetzen der Lithiumtherapie normalisieren sich die Kalziumwerte völlig.

Polyurie und Polydipsie sind eine weitere häufig auftretende Nebenerscheinung der Lithiumbehandlung.

Die Symptomatik wird oft vom Patienten besonders bei mäßiger Polyurie als nicht störend empfunden.

Erfahrungsgemäß wird ein Ansteigen des Urinvolumens, besonders wenn es kontinuierlich erfolgt, nicht bemerkt. Der nephrogene Diabetes insipidus tritt in der Regel bei einem Lithiumserumniveau auf, das im therapeutischen Bereich liegt.

Seine Symptomatik kann Stunden nach Beginn der Behandlung, aber auch erst Monate später auftreten. Es ist bewiesen, daß Lithium die Aktivität des antidiuretischen Hormons ADH hemmt und kein Ansprechen auf exogenes Vasopressin stattfindet. Versuche mit Vasopressin zeigen keinen Einfluß auf das Konzentrationsvermögen der Niere. Auch der Durstversuch bringt keine wesentliche Konzentration des Urins.

Der genaue Wirkungsort von Lithium und der Wirkungsmechanismus sind noch unklar.

Die ausgeschiedenen Urinmengen bewegen sich in der Regel auf Niveaus unterhalb 5 Liter. Bei schwerer Polyurie können aber Werte bis zu 10, ja sogar 12 Liter in 24 Stunden erreicht werden.

Der nephrogene Diabetes insipidus ist völlig reversibel, sobald die Lithiumtherapie unterbrochen ist.

Lithiumnebenwirkungen auf das Herz werden erst berichtet, seit den EKG-Untersuchungen bei Patienten, die mit Lithium behandelt werden, größere Bedeutung zugemessen wird. Es ist aus Tierversuchen bekannt, daß Lithium in großen Konzentrationen im Herzmuskel vorkommt.

Es kann daher auch bei Erreichen entsprechender Konzentrationen dort zu einer unmittelbaren toxischen Gewebsschädigung kommen. Im großen und ganzen sind die durch Lithium bedingten Nebenwirkungen auf das Herz harmloser Natur und rasch reversibel.

Als häufigste Erscheinung während der Lithiumbehandlung findet sich ein Abflachen der T-Wellen.

Nach Meinung einiger Autoren soll dieses Phänomen während jeder Lithiumbehandlung, ohne Beziehung zum Lithiumserumniveau, auftreten.

Es erscheint gewöhnlich innerhalb von 5 Tagen nach Beginn der Lithiumbehandlung und geht innerhalb von 3 - 5 Tagen auf Vorbehandlungswerte zurück, sobald Lithium abgesetzt wird. In der Regel verläuft der Abfall der T-Welle vom Patienten unbemerkt. Er kann aber ein Prodromalzeichen einer Lithiumintoxikation mit Auswirkung auf das Herz darstellen.

Vereinzelt treten auch Fälle einer Myocarditis als Folge der Lithiumbehandlung auf. Sie tritt im allgemeinen erst bei einer Langzeitbehandlung auf. Bezeichnend für das Erscheinungsbild der Myocarditis ist eine Tachycardie, die in Kammerflattern oder Kammerflimmern übergehen kann. Eine Arrhythmie ist oft vorhanden, muß aber nicht anwesend sein.

Histologisch fanden sich bei den Patienten, die an einer Myocarditis starben, keine Verengungen der Coronargefäße, aber eine gesteigerte Fibrose und eine mäßige Myocarditis. Die Entwicklung einer Myocarditis während der Lithiumtherapie ist eine sehr ernstzunehmende Nebenerscheinung, die in vielen Fällen im Kammerflimmern und im Exitus endet.

In jüngerer Zeit wurden auch lithiumbedingte Nebenwirkungen auf das Reizbildungs- und das Reizleitungssystem des Herzens gefunden. Besondere Bedeutung kommt hier den Sinusknoten-anomalien zu, die sich durch Bradycardie, Arrhythmie und atriale Veränderungen auszeichnen. Diese Auswirkungen des Lithiums auf das Herz wird von den Autoren als benigne und völlig reversibel betrachtet. Der Patient empfindet diese Auswirkung auf das Reizbildungssystem sehr oft als unangenehm, da sie sich durch einen irregulären Rhythmus und eine Frequenz, die meist unter 50 liegt, auszeichnet. Diese Erscheinungen ähneln dem Wenckebach-

Phänomen. Es kann dabei zu längeren Sinuspausen, die bis zu 5 Sek. betragen können, kommen. Man fand bei einem beobachteten Fall auch eine starke Verlängerung der effektiven Refraktärzeit des rechten Vorhofes.

Bei einem anderen Patienten fand sich eine anomal lange Sinusknotenerholungszeit, die die Diagnose festigte. Sinusknoten-anomalien sind nämlich dadurch gekennzeichnet, daß sie eine überaus lange Erholungszeit aufzeigen.

Nach dem Absetzen der Lithiumtherapie verschwindet die Sinusknotensymptomatik rasch, tritt aber bei Wiedereinsetzen der Therapie erneut auf.

Von mehreren Autoren wurde während der Lithiumbehandlung ein Anstieg der Leukozyten bei den Patienten bemerkt.

Diese Leukozytose tritt bei den meisten Patienten auf, während sie unter einer Lithiumtherapie stehen, und geht ebenso rasch wieder auf die Vorbehandlungswerte zurück, sobald die Therapie unterbrochen wird.

Bei einem großen Teil der Patienten gehen die Leukozytenwerte noch während der Behandlung zurück, ohne daß die Dosis geändert wird. Nur bei Patienten, die über längere Zeit Lithium erhalten, dauert die Leukozytenerhöhung über die ganze Behandlungszeit an.

Es wurden Leukozytenwerte bis 16.000 bemerkt.

In der Regel findet sich aber ein mäßiger Anstieg der Leukozytenzahlen.

Bei der Differenzierung der weißen Blutkörperchen zeigt sich ein deutlicher Trend zur Neutrophilie und einer begleitenden Lymphozytopenie.

Es findet sich bei der durch Lithium hervorgerufenen Leukozytose überwiegend ein Ansteigen der reifen Granulozyten und nicht ein Linkstrend mit juvenilen Formen, wie man dies oft bei Infektionen sieht.

Das Ansteigen der Leukozyten ist eindeutig eine Folge der Lithiummedikation. Sie ist nicht abhängig von der Dosis oder dem Lithiumserumniveau. Charakteristisch ist, daß die Lymphozytenzahl bei manischen Patienten wesentlich stärker ansteigt. als bei depressiven Patienten. Die Ursache dafür ist nicht geklärt. Ebenso herrscht keine Klarheit, warum Lithium ein Ansteigen der neutrophilen Granulozyten und einen damit verbundenen Abfall der Lymphozyten verursacht.

Die durch Lithium verursachte Leukozytose wird von den Autoren für harmlos und völlig reversibel gehalten. Sie beeinträchtigt das Befinden der Patienten nicht.

Vom Auftreten einer aplastischen Anämie während der Lithiumbehandlung wurde bis heute nicht oft berichtet. Sie ist durch eine Anämie mit vollständigem oder fast vollständigem Fehlen der Reticulozyten bei normalen Leukozyten- und Thrombozytenwerten gekennzeichnet. Bei dem hier berichteten Fall zeigte sich das Auftreten der ersten Symptome etwa 4 Monate nach Beginn der Behandlung. Das Lithiumserumniveau war völlig normal.

Sie war gekennzeichnet durch extensive Hämorrhagien, Schleimhautulcerationen und petechiale Blutungen am ganzen Körper und den Extremitäten.

Auch Blutungen aus dem Rectum und der Vagina wurden gesehen. Kurze Zeit später verstarb die Patientin.

Bei der Sternalpunktion fiel hier eine Panzytopenie mit Auswirkung auf die Granulozyten, Erythroblasten und Thrombozytenvorstufen auf.

Eine 2. Funktion zeigte einen Abfall der Plasmazellen. Die Krankheit wurde eindeutig als aplastische Anämie erkannt, die nach Ausschluß anderer Gründe möglicherweise der Lithiumtherapie angelastet werden kann.

Hautreaktionen, die auf eine Lithiumbehandlung zurückzuführen sind, werden schon seit längerer Zeit berichtet. Der Ausschlag tritt gewöhnlich bei einem normalen Lithiumserumniveau auf. Er wird von den Autoren als gutartig und völlig reversibel betrachtet.

Es zeigt sich, daß die Hauterscheinungen den ganzen Körper befallen können, wenn auch die Streckseiten der Arme und der Beine eine bevorzugte Lokalisation darstellen. Die Ausschläge verschwinden nach dem Absetzen der Lithiumtherapie rasch, können aber erneut oder auch öfters bei Wiedereinsetzen der Behandlung auftreten.

Sie können symptomlos, mit Juckreiz oder mit Brennen an den befallenen Arealen auftreten.

Die Hautveränderungen stellen sich als akneiforme Papeln mit purulentem Inhalt dar, die am Körper mit Ausnahme der Extremitäten auftreten.

Hyperkeratotische erythematös folliculäre Papeln wurden bei einem Patienten besonders an den Streckseiten der Arme und Beine gefunden. Histologisch handelte es sich hier um erweiterte Haarfollicel, die mit Keratin und parakeratotischem Material gefüllt waren. Die Hautveränderungen reichen von gewöhnlichen Papeln über Erosionen bis zu ulcerierten Läsionen.

Alle beobachteten Hautreaktionen verschwanden nach Absetzen der Lithiumtherapie rasch und vollständig.

Einen großen Anteil an den Nebenwirkungen der Lithiumbehandlung nehmen gastrointestinale Effekte ein.

Sie sind überwiegend harmloser Natur und bessern sich noch während der Behandlung, ohne daß die Lithiumdosis geändert wird.

Die hauptsächlichsten Nebenerscheinungen bestehen in Brechreiz, Erbrechen, Durchfällen und Bauchschmerzen. Sie treten gewöhnlich schon bei niedrigem Lithiumserumniveau auf.

Ein Fall einer regionalen Ileitis wird beschrieben mit schweren Durchfällen bis zu 15 x am Tag.

Auch Ulcera und erosive Magenblutungen können auftreten. Bemerkenswert ist die Reaktion von Nausea und Diarrhoe auf verschiedene Lithiumpräparate.

Je schneller Lithium freigesetzt wird, desto stärker macht sich Erbrechen bemerkbar. Je langsamer Lithium freigesetzt wird, desto stärker macht sich die Diarrhoe bemerkbar.

Gewichtszunahme ist ebenfalls ein häufig auftretender Begleiteffekt der Lithiumbehandlung. Sie kann isoliert oder symptomatisch mit anderen Krankheiten auftreten. Die Gewichtszunahme kann während einer chronischen Lithiumprophylaxe bis zu 15 kg betragen.

Mit einer ausgesuchten, kalorienarmen Diät ist eine Gewichtsreduktion jedoch sehr gut möglich.

Vereinzelte werden Fälle einer Lithiumnebenwirkung auf den Geschmacks- und Geruchssinn erwähnt.

Besonders bei Butter und Sellerie klagte ein Patient über einen strengen, unerfreulichen Geschmack. Er empfand die Lebensmittel überhaupt als nicht sehr appetitlich. Nach Absetzen der Lithiumbehandlung verschwanden diese Begleiterscheinungen rasch wieder.

Da gerade die prophylaktische Behandlung mit Lithium immer größere Bedeutung gewinnt, sind auch viele schwangere Frauen unter den Patienten, die mit Lithium behandelt werden.

Es wird zwar berichtet, daß die Lithiumbehandlung die schwangere Frau keinem zu großen Risiko aussetzt, aber es werden immer wieder Anzeichen einer Intoxikation bemerkt. So wird von Frauen berichtet, die gut auf Lithium

eingestellt waren, und plötzlich zur Zeit der Entbindung toxische Erscheinungsformen zeigten. Das Lithiumserum-niveau stieg dabei plötzlich auf Werte von 4 - 5 mVal/l an.

Möglicherweise spielen eine reduzierte Kochsalzeinnahme und Diuretika eine Rolle. Es ist von Interesse, daß die Erscheinungen erst zum Zeitpunkt der Entbindung auftreten. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, daß Schwangerschaft und Entbindung in verschiedener Weise die renale Lithiumclearance beeinflussen.

Auch bei Kindern, deren Mütter Lithium nehmen, macht sich bisweilen eine Intoxikation bemerkbar.

Besonders häufig ist eine Hypotonie in den ersten Lebenstagen anzutreffen, die jedoch keine bleibenden Schäden verursacht.

Flache Atmung, schlechtes Saugen, Bradycardie und Arrhythmie können auftreten.

Es zeigt sich bei Untersuchungen, daß die Kinder von Müttern, die Lithium nehmen, ein gewisses Lithiumserum-niveau aufweisen. Es findet also eine transplacentare Lithiumaufnahme statt.

Mißbildungen an Kindern treten relativ häufig auf. Ob Lithium für Mißbildungen verantwortlich gemacht werden kann, wenn die Mütter in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft Lithium genommen haben, ist nicht sicher geklärt, doch es ist wahrscheinlich, daß Lithium einen gewissen mißbildenden Effekt ausübt, wie er schon in verschiedenen Tierversuchen bewiesen wurde.

Im "Register der Lithium Babys" sind Berichte über Kinder zusammengefaßt, deren Mütter mindestens in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft Lithium genommen haben.

Es zeigten sich zum Teil schwere Mißbildungen wie Spina bifida mit sacraler Meningocele, Klumpfüße und Hydrocephalus. Zunehmende Bedeutung finden aber die cardio-vasculären Veränderungen, die unter den Mißbildungen eine führende Rolle einnehmen. Aortenstenose, Ventrikel-Septumdefekt, Mitralatresie, Atresie der Tricuspidal-Klappe und Ebstein-Anomalie wurden gefunden.

Bei genauer Auswertung des Registers der Lithium Babys findet sich ein weitaus größerer Anteil an congenitalen Mißbildungen des cardiovascularen Systems als man annehmen konnte. Eine Sicherheit, daß Lithium dafür verantwortlich gemacht werden kann, gibt es jedoch nicht.

Außer der transplacentaren Lithiumübertragung findet auch ein Austausch des Lithiums durch die Muttermilch statt. Man findet bei Kindern, die von Müttern gestillt werden, die unter einer Lithiumtherapie stehen, etwa $1/3 - 1/2$ des Lithiumserumniveaus der Mutter.

Stillen von Müttern, die Lithium nehmen, gefährdet das Kind aller Wahrscheinlichkeit nach nicht; nach Ansicht einiger Autoren sollte aber in einem solchen Fall der Flaschenernährung der Vorzug gegeben werden.

Chromosomenveränderungen während der Lithiumtherapie wurden von einigen Autoren berichtet.

Es herrschen unterschiedliche Meinungen darüber vor. Einig sind sich die Autoren jedoch darüber, daß bei den mit Lithium behandelten Patienten ein größerer Abfall des Mitose-Index zu erkennen ist.

Da Lithium in immer größerem Umfang zur Behandlung akut manisch-depressiver Psychosen und zur Prophylaxe dieser Gefühlsstörungen herangezogen wird, steigt auch die Anzahl der von Lithium verursachten Nebenwirkungen.

Wie aus vorausgegangenen Berichten ersichtlich wird, sind die Begleiterscheinungen einer Lithiumbehandlung in den meisten Fällen gutartiger Natur und völlig reversibel, sobald die Medikation abgesetzt wird.

Irreparable Schädigungen einzelner Organe oder letaler Ausgang als Komplikation einer Lithiumbehandlung sind selten.

Alle Autoren stimmen überein, daß das Auftreten von Nebenerscheinungen während der Lithiumtherapie auf keinen Fall eine Kontraindikation zur Behandlung manisch-depressiver Psychosen mit Lithiumsalzen darstellt.

Sie empfehlen jedoch eine regelmäßige serologische, klinische und physikalische Überwachung der Patienten.

Literaturverzeichnis

- 1) AGULNIK P.L., A. DIMASCIO, P. MOORE:
Acute brain syndrome associated with lithium therapie.
Am. J. Psychiatry 129 621 - 623 (1972)
- 2) ANGRIST B.M., S. GERSHON, S.J. GEVITON:
Lithium induced diabetes insipidus like syndrome.
Compr. Psychiatry 11 141 - 146 (1970)
- 3) ANGST J.:
Tofranil.
Stämpfli, Bern 1970
- 4) BAFAQEEH H.H., D.H. MYERS:
Lithium and thyrotoxicosis.
Lancet 1 1409 (1976)
- 5) BALDESSARINI R.J., J.J. STEPHENS:
Lithium carbonate for affective disorders.
Arch. Gen. Psychiatry 22 72 (1970)
- 6) BENNIE E.H., J.H. LAZARUS:
Lithium induced thyroid dysfunction.
Lancet 2 44 - 45 (1972)
- 7) BERENS S.C., J. WOLF, D.L. MURPHY:
Lithium concentration by the thyroid.
Endocrinology 87 1085 (1970)

- 8) BIEN R.D.:
Cogwheel rigidity early in lithium therapy.
Am. J. Psychiatry 133 1093 - 1094 (1976)
- 9) BILLE M., C.M. PLEIM:
Komplikationer ved lithiumbehandling.
Ugeskr. Laeger 117 293 - 297 (1955)
- 10) BIRCH C.R., D.J. JOLLEY, G.G. HAY, J.W. DYMOCK:
Lithium therapy on hypothyroidism.
Br. Med. J. 4 233 (1972)
- 11) BLEIWEISS H.:
Salt supplements with lithium.
Lancet 1 416 (1970)
- 12) BOETCHER R.B.:
Lithium - induced tremor.
Med. J. Aust. 2 796 (1974)
- 13) BOETCHER R.B.
Lithium carbonate and hypothyroidism.
Med. J. Aust. 1 636 (1976)
- 14) BORG K.O., J. JEPPSON, J. SJÖGREN:
Influence of the dissolution rate of lithium
tablets on side effect.
Acta Pharm. Suec. 11 133 - 140 (1974)
- 15) BRANCHEY M.H., J. CHARLES, G.M. SIMPSON:
Extrapyramidal side effects in maintenance therapy.
Am. J. Psychiatry 133 444 - 445 (1976)

- 16) BURTON H.B.:
Do you use salt?
Am. J. Psychiatry 128 238 - 239 (1971)
- 17) CALLAWAY C.L., H.C. HENDRIE, E.D. JUBY:
Cutaneous conditions observed in patients during
treatment with lithium.
Am. J. Psychiatry 124 1124 - 1125 (1968)
- 18) CANDY J.:
Severe hypothyroidism - an early complication of
lithium therapy.
Br. Med. J. 3 277 (1972)
- 19) CHRISTENSSON T.A.T.:
Lithium, hypercalcaemia, and hyperparathyroidism.
Lancet 2 144 (1976)
- 20) CORCORAN A., D. TAYLOR, H. PAGE:
Lithium poisoning from the use of salt substitutes.
Jama 139 685 - 688 (1949)
- 21) COX M., I. SINGER:
Lithium and water metabolism.
Am. J. Med. 59 153 - 157 (1975)
- 22) CROWE M.J., G.G. LLOYD, S. BLOCK, R.S. ROSSER:
Hypothyroidism in patients treated with lithium:
a review and two case reports.
Psychol. Med. 3 337 (1973)

- 23) CUBITT T.:
Lithium and thyrotoxicosis.
Lancet 1 1247 - 1248 (1976)
- 24) DAVIS J.M., W.E. FANN:
Lithium.
Arch. Rev. Pharmacol. 11 285 - 302 (1971)
- 25) DEMERS R.G., G.R. HENINGER:
Pretibial edema and sodium retention during
lithium carbonate treatment.
Jama 214 1845 - 1848 (1970)
- 26) DEMERS R.G., G.R. HENINGER:
Electrocardiographic T - wave changes during
lithium carbonate treatment.
Jama 218 381 - 386 (1971)
- 27) DEMERS R.G., R. LUKESH, J. PRICHARD:
Convulsion during lithium therapy.
Lancet 2 315 - 316 (1970)
- 28) DEGWITZ R., U. CONSRUCH, S. HADDENBROCK, B. NEUSH,
W. OEHLERT, R. UNSÖLD:
Therapeutische Risiken bei der Langzeitbehandlung
mit Neuroleptika und Lithium.
Nervenarzt 47 81 - 87 (1976)
- 29) DEMPSEY M.G., D.L. DUNNER, R.R. FIEVE, T. FARKAS,
J. WONG:
Treatment of excessive weight gain in patients
taking lithium.
Am. J. Psychiatry 133 1082 - 1084 (1976)

- 30) DOUSA T., O HECHTER:
The effect of NaCl and LiCl on vasopressin -
sensitive adenylyl cyclase.
Life Sci. 9 765 - 770 (1970)
- 31) EDGELL P.G., G. PETERFY, E.J. PINTER:
Lithium toxicity.
Lancet 1 415 - 416 (1970)
- 32) EDHAG D., A. SWAHN, P.O. WESTER:
Hypothyroidism following lithium treatment.
Acta Med. Scand. 193 533 - 555 (1973)
- 33) EMERSON C.H., N.L. DYSON, R.D. UTIGER:
Serum thyrotropin and thyroxine concentrations
in patients receiving lithium carbonate.
J. Clin. Endocrinol. 36 338 (1973)
- 34) FAHN S.T.:
Differentialdiagnose des Tremors.
Zbl. Ges. Neurol. Psychiatry 209 444 (1974)
- 35) FIEVE R.R., S. PLATMAN:
Lithium and thyroid function in manic-depressive
psychosis.
Am. J. Psychiatry 125 527 - 530 (1968)
- 36) FLORU L., L. FLORU, J. TEGELER:
Wirkung von Beta - Rezeptorenblockern (Pindolol
und Practolol) auf den lithiumbedingten Tremor.
Arzneimittel-Forsch. 24 1122 - 1125 (1974)

- 37) FORREST J.N., A.D. COHEN, J. TORRETTI, J.M.
HIMMELHOCH, F.H. EPSTEIN:
On the mechanism of lithium - induced diabetes
insipidus in man and the rat.
J. Clin. Invest. 53 1115 - 1123 (1974)
- 38) FRIEDRICH U., S. NIELSEN:
Lithium and chromosome abnormalities.
Lancet 2 435 - 436 (1969)
- 39) GABRIEL E., M. KAROBATH, G. LENZ:
Extrapyramidale Symptomatik bei Kombination der
Lithium-Langzeittherapie mit Nortriptylin.
Nervenarzt 47 46 - 48 (1976)
- 40) GARFINKEL P.E., C. EZRIN, H.C. STANCER:
Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated
with lithium.
Lancet 2 331 - 332 (1973)
- 41) GENEST P., A. VILLENEUVE:
Lithium, chromosomes, and mitotic index.
Lancet 1 1132 (1971)
- 42) GERDES H., K.P. LITTMANN, K. JOSEPH, J. MAHLSTEDT,
NEUGEBAUER:
Successful treatment of thyrotoxicosis by lithium.
Acta Endocrinol. (Suppl.) 173 23 (1973)
- 43) GERSHON S., B. SHOPSIN:
Pharmacology - toxicology of the lithium ion in
Lithium.
New York : Plenum Press. 1973 107 - 146

- 44) GIRKE W., S. KANOWSKI, W. MAURASCHAT:
Kombination von amentuellen und aphasischen
Störungen unter Psychopharmakotherapie.
Arch. Psychiat. Nerverkr. 214 249 - 261 (1971)
- 45) GOLDNEY R.D., E.F. GLEW:
Lithium induced tremor.
Med. J. Aust. 1 256 (1975)
- 46) GOTTSCHALK H., G. SACK:
EEG - Untersuchungen unter Lithiumbehandlung.
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. 25 297 - 300 (1973)
- 47) GRALLA E.J., H.A. McILHENNY:
Studies in pregnant rats, rabbits and monkeys
with lithium carbonate.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 21 428 - 433 (1972)
- 48) GREENSPAN K., F. GOODWIN, W.E. BUNNEY:
Lithium ion retention and distribution patterns
during mania and normothymia.
Arch. Gen. Psychiat. 19 664 - 673 (1968)
- 49) GRECO F.A.:
Lithium and leukocytosis.
Ann. Intern. Med. 84 102 (1976)
- 50) GUPTA R.C., W.A. ROBINSON, C. SMYTH:
Efficacy of lithium in rheumatoid arthritis with
granulocytopenia (Feltz syndrome).
Arthritis Rheum. 18 179 - 184 (1975)

- 51) GUTMANN Y., S. HOCHMANN, H. WALD:
The differential effect of lithium on microsomal
ATPase in cortex, medulla and papilla of the rat
kidney.
Biochem. Biophys. Acta 298 284 (1973)
- 52) HAASE H.J.:
Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches
Befinden beeinflussenden Medikamenten.
VIII. Teil. 389
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1977
- 53) HAMBSCH K., J. EISENGRÄBER, D. MÜLLER, W. RESKE:
Zur Problematik der durch Lithium induzierten
Struma.
Z. Gesamte Inn. Med. 29 802 - 805 (1974)
- 54) HANDLER J.S., J. ORLOFF:
The mechanism of action of antidiuretic hormone.
Handbook of Physiology "Renal Physiology" 8
Williams and Williams, Philadelphia 1973
- 55) HANLON L., M. ROMAIN, F. GILROY, J. DEITRICK:
Lithium chloride as a substitute for sodium
chloride in the diet.
Jama 139 688 (1949)
- 56) HANUS H., J. BILY, M. HAMETOVA, J. POĽACKOVA:
Rare complications in lithium therapy: two case
reports.
Act. Nerv. Sup. 14 105 (1972)

- 57) HARRIS C.A., J.J. DIRKS:
Effects of acute lithium infusion on proximal
and distal tubular reabsorptions in rats.
Fed. Proc. 32 381 (1973)
- 58) HARRIS C.A., F.A. JENNER:
The inhibition of the action of vasopressin by
lithium ions.
J. Physiol. 200 59 (1969)
- 59) HAWKINS J.B.:
Lithium.
Lancet 1 839 - 840 (1969)
- 60) HELMCHEN H., S. KANOWSKI:
EEG - Veränderungen unter Lithiumtherapie.
Nervenarzt 42 144 - 148 (1971)
- 61) HIMMELHOCH J.M., I. HANIN:
Side effects of lithium carbonate.
Br. Med. J. 4 233 (1974)
- 62) HOCHMANN S., Y. GUTMAN:
Lithium: ADH antagonism and ADH independent
action in rats with diabetes insipidus.
Eur. J. Pharmacol. 28 100 (1974)
- 63) HUSSAIN M.Z., A.G. KHAN, Z.A. CHAUDHRY:
Aplastic anemia associated with lithium therapy.
Can. Med. Assoc. J. 108 724 - 726 (1973)

- 64) JACOB E., V. HERBERT:
Lithium therapy for neutropenias (abstract).
Clin. Invest. 53 35 - 36 (1974)
- 65) JAMES R.J., R.A. DARKEN:
Lithium carbonate and hypothyroidism.
Med. J. Aust. 1 266 - 267 (1976)
- 66) JARRETT D.B., J. SERRY, G.D. BURROWS:
Lithium - induced tremor.
Med. J. Aust. 1 21 (1975)
- 67) JARVIC L.F., N.P. BISHUM, H. BLEIWEISS, T. KATO:
Chromosome examinations in patients on lithium
carbonate.
Arch. Gen. Psychiatry. 24 166 - 168 (1971)
- 68) JEFFERSON J.W.:
Aplastic anaemia associated with lithium.
Lancet 1 413 (1975)
- 69) JOHANSEN K.T.:
Lithium teratogenicity.
Lancet 1 1026 - 1027 (1972)
- 70) JOHNSON G.:
Lithium induced tremor.
Med. J. Aust. 1 183 (1975)

- 71) JOHNSON G., S. GERSHON, L.J. HEKIMAN:
Controlled evaluation of lithium and chloro-
promazine in the treatment of manic states:
an interim report.
Compr. Psychiatr. 9 563 - 573 (1968)
- 72) JORGENSEN J.V., F. BRANDRUP, M. SCHROLL:
Possible synergism between iodine and lithium
carbonate.
Jama 223 192 - 193 (1973)
- 73) KERRY R.J.:
Lithium and weight gain.
Br. Med. J. 2 441 (1974)
- 74) KIRK L., P.CH. BAASTRUP, M. SCHOU:
Propranolol and lithium - induced tremor.
Lancet 1 839 (1972)
- 75) KIRK L., P.CH. BAASTRUP, M. SCHOU:
Propranolol treatment of lithium - induced tremor.
Lancet 2 1086 - 1087 (1973)
- 76) KLAWANS H.L., J.A. GOODWIN:
Reversal of the glabellar reflex in parkinsonism
by L - dopa.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 32 423 - 427 (1969)
- 77) KLEINERT M.:
Myokardiopathie unter Lithiumtherapie.
Med. Klin. 69 494 - 499 (1974)

- 78) KÖNIG L.:
Über Besonderheiten des Tremors als Nebenwirkung
der Lithiumtherapie.
Act. Nerv. Sup. 17 272 - 274 (1975)
- 79) KÖNIG L.:
Lithiumtremor - Kombinationsbehandlung mit Beta -
Rezeptorenblockern?
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. 27 720 - 724
(1975)
- 80) KÖNIG L., M. ROSZNER:
Was muß der praktische Arzt über die Rezidiv-
prophylaxe mit Lithiumsalzen bei Erkrankungen
des manisch-depressiven Formenkreises wissen?
Medicamentum 12 185 - 188 (1971)
- 81) KURTIN S.B.:
Lithium carbonate dermatitis.
Jama 223 802 (1973)
- 82) KUSUMI Y.:
A cutaneous side effect of lithium: report of two
cases.
Dis. Nerv. Syst. 32 853 - 854 (1971)
- 83) LAUTER H.:
Schilddrüsenstörung durch Lithiumtherapie?
Dtsch. Med. Wochenschr. 98 805 (1971)
- 84) LEE R.V., L.M. JAMPOL, W.V. BROWN:
Nephrogenic diabetes insipidus and lithium
intoxication complication of lithium carbonate
therapy.
N. Engl. J. 284 93 - 94 (1971)

- 85) LINDSTEDT G., P.A. LUNDBERG, M. TOFFT:
Serum thyrotropin and hypothyroidism during
lithium therapy.
Clin. Chim. Acta 48 127 - 133 (1973)
- 86) LJUNGGREEN J.G., G. SEDVALL, K. LEVIN, B. FYRÖ:
Influence of the lithium ion on the biosynthesis
of thyroxine and thyreoglobulin in the rat.
Acta Endocrinol. 67 784 - 792 (1971)
- 87) LLOYD G.G., R.M. ROSSER, M.J. CROWE:
Effect of lithium on thyroid in man.
Lancet 2 619 (1973)
- 88) LUBY E.L., D. SCHWARTZ, H. ROSENBAUM:
Lithium - carbonate - induced - myxedema.
Jama 218 1298 - 1299 (1971)
- 89) MÄNNISTÖ P., M. LINNOILA, J. LEPPÄLUOTO:
Studies with lithium in euthyrotic, hyperthyrotic
and hypothyrotic rats.
Life Sci. 9 9 (1971)
- 90) MARTINEZ MALDONADO M., J. TERRELL, HOUSTOW:
Lithium carbonate - induced nephrogenic diabetes
insipidus and glucose intolerance.
Arch. Intern. Med. 132 881 - 884 (1973)
- 91) MATUSSEK N., P. v. HESSLING:
Vergleich von Lithiumnebenwirkungen zwischen
einem Kurzzeit - (Qilonum) und einem Depotprä-
parat (Lithium Duriles).
Nervenarzt 42 376 - 378 (1971)

- 92) MAYFIELD D., R.G. BROWN:
The clinical laboratory and electroencephalo-
graphic effects of lithium.
J. Psychiatr. Res. 4 207 - 219 (1966)
- 93) MELIA P.:
Prophylactic lithium in recurrent affective
disorders.
J. Ir. Med. Ass. 63 353 - 357 (1970)
- 94) MODESTIN J.:
Zentralnervöse Dekompensation unter Lithiumtherapie.
Eine Kasuistik.
Nervenarzt 43 486 - 488 (1972)
- 95) MORA J.M., L.F. AMTMANN, S. HOFFMANN:
Effect of mental and emotional states on the
leukocyte count.
Jama 86 945 - 946 (1972)
- 96) MÜLLER D., E. KRÜGER:
Nebenwirkungen der Lithiumtherapie.
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. 27 172 - 180 (1975)
- 97) MURPHY D.L., F.K. GOODWIN, W.E. BUNNEY:
Leukocytosis during lithium treatment.
Am. J. Psychiatry 127 1559 - 1561 (1971)
- 98) NORA J.J., A.H. NORA, W.H. TOEWS:
Lithium, Ebstein's anomaly and Other congenital
heart defects.
Lancet 2 594 - 595 (1974)

- 99) O'CONNELL R.A.:
Leukocytosis during lithium carbonate treatment.
Int. Pharmacopsychiatry 4 30 - 34 (1970)
- 100) O'CONNELL R.A.:
Lithium's side of action: clues form side effects.
Compr. Psychiatry 12 224 - 229 (1971)
- 101) PEARCE J., H. AZIS, J.C. GALLANGHER:
Primitive reflex activity in primary and symptomatic parkinsonism.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 31 501 - 508 (1968)
- 102) PETERSEN V., S. HVIDT, K. THOMSEN, M. SCHOU:
Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance.
Br. Med. J. 3 143 - 145 (1974)
- 103) PFANNENSTIEL P., A. SCHULZ, G. MÖSSNER:
Lidödeme, Kälteintoleranz und Leistungsabfall während Dauertherapie mit Lithium.
Dtsch. Med. Wochenschr. 98 1578 - 1580 (1973)
- 104) PFEIFFER C., M. SINGH, L. GOLDSTEIN:
Single dose effect relationship of lithium on electrical activity of the cerebral cortex and heart.
J. Clin. Pharmacol. 9 298 - 307 (1969)
- 105) PLATMANN S. R., R.R. FIEVE:
Biochemical aspects of lithium in affective disorders.
Arch. Gen. Psychiatr. 19 629 - 633 (1968)

- 106) POSEY R.E.:
Lithium carbonate dermatitis.
Jama 221 1517 (1972)
- 107) RADOMSKI J.L., H.W. FUYAT, A.A. NELSON:
The toxic effects, excretion and distribution
of lithium chloride.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 100 429 - 444 (1950)
- 108) RAMSEY T.A., J. MENDELS, J.W. STOKES, R.G.
FITZGERALD:
Lithium carbonate and kidney function.
Jama 219 1446 - 1449 (1972)
- 109) RIFKIN A., S.B. KURTIN, F. QITKIN, D.F. KLEIN:
Lithium - induced folliculitis.
Am. J. Psychiatry 130 1018 - 1019 (1973)
- 110) RIFKIN A., F. QITKIN, D.F. KLEIN:
Organic brain syndrome during lithium carbonate
treatment.
Compr. Psychiatry 14 251 - 254 (1973)
- 111) Risetto G., G. GAZZANO:
Variazioni del sange periferico nella intossi-
cazione sperimentale da sali di litio.
Riv. Patol. Clin. Sper. 7 202 - 205 (1952)
- 112) ROGERS M.P., P.C. WHYBLOW:
Clinical hypothyroidism occuring during lithium
treatment: Two case histories and a review of
thyroid function in 19 patients.
Am. J. Psychiatry 128 158 - 163 (1971)

- 113) . ROSSER R.:
Thyrototoxicosis and lithium.
Br. J. Psychiatry 128 61 - 66 (1976)
- 114) RUFZ-MALDONADO R., D.E. FRANCISCO, L. TAMAYO:
Lithium dermatitis.
Jama 224 1534 (1973)
- 115) SCHOU M.:
Biology and pharmacology of the lithium ion.
Pharmacol. Rev. 9 17 - 58 (1957)
- 116) SCHOU M.:
Lithium studies: I Toxicity.
Acta Pharmacol. 15 70 - 84 (1958)
- 117) SCHOU M.:
Lithium studies: III Distribution between serum
and tissue.
Acta Pharmacol. 15 115 (1958)
- 118) SCHOU M.:
Lithium in psychiatric therapy.
Psychopharmacologica 1 65 - 78 (1959)
- 119) SCHOU M.:
Electrocardiographic changes during treatment
with lithium and drugs of the imipramine type.
Acta Psychiatr. Scand. (Suppl.) 39 168 (1963)
- 120) SCHOU M:
Lithium in psychiatric therapy and prophylaxies.
J. Psychiatr. Res. 6 67 - 95 (1968)

- 121) SCHOU M.:
Lithium als Psychopharmaka.
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 37 349 - 383 (1969)
- 122) SCHOU M.:
Heutiger Stand der Lithiumrezidivprophylaxe bei
endogenen affektiven Erkrankungen.
Nervenarzt 45 397 (1974)
- 123) SCHOU M., A. AMDISEN:
Lithium in pregnancy.
Lancet 1 1391 (1970)
- 124) SCHOU M., A. AMDISEN:
Lithium teratogenicity.
Lancet 1 1132 (1971)
- 125) SCHOU M., A. AMDISEN:
Lithium and pregnancy III. Lithium ingestion by
children breast - fed by women on lithium treatment.
Br. Med. J. 2 138 (1973)
- 126) SCHOU M., A. AMDISEN, S.E. JENSEN, T. OLSEN:
Occurence of goitre during lithium treatment.
Br. Med. J. 3 710 (1968)
- 127) SCHOU M., A. AMDISEN, O. STEENSTRUP:
Lithium and pregnancy II. Hazards to women
given lithium during pregnancy and delivery.
Br. Med. J. 2 137 - 138 (1973)
- 128) SCHOU M., A. AMDISEN, J. TRAP-JENSEN:
Lithium poisoning.
Am. J. Psychiatry. 125 520 - 527 (1968)

- 129) SCHOU M., M.D. GOLDFIELD, M.R. WEINSTEIN,
A. VILLENEUVE:
Lithium and pregnancy I. Report from the regi-
ster of lithium babies.
Br. Med. J. 2 135 - 136 (1973)
- 130) SEDVALL G., B. JOHNSON, U. PETTERSON:
Evidence of an altered thyroid function in man
during treatment with lithium carbonate.
Acta Psychiatr. Scand. (Suppl.) 207 59 (1969)
- 131) SHOPSIN B.:
Effects of lithium on thyroid function.
Dis. Nerv. Syst. 31 237 - 244 (1970)
- 132) SHOPSIN B., R. FRIEDMANN, S. GERSHON:
Lithium and leukocytosis.
Clin. Pharmacol. Ther. 12 923 - 928 (1971)
- 133) SHOPSIN B., S. GERSHON:
Cogwheel rigidity related to lithium maintenance.
Am. J. Psychiatry 132 536 - 538 (1975)
- 134) SHOPSIN B., L. SHENKMAN, M. BLUM, C.S. HOLLANDER:
Iodine and lithium - induced hypothyroidism.
Documentation of Synergism.
Am. J. Med. 55 695 - 699 (1973)
- 135) SINGER J., D. ROTENBERG:
Mechanisms of lithium action.
N. Engl. Med. 289 254 (1973)

- 136) SINGER J., D. ROTENBERG, J.B. PUSCHETT:
Lithium induced neprogenic diabetes insipidus.
In vivo and in vitro studies.
J. Clin. Invest. 51 1081 - 1091 (1972)
- 137) SILVERMAN J., R.W. WINTERS, C. STRADE:
Lithium carbonate therapy during pregnancy.
Apparent lack of effect upon the fetus.
Am. J. Obstet. Gynecol. 109 934 - 936 (1971)
- 138) SOLOMON K.:
Action of alkali metals on papillary - cortical
sodium gradient of dog kidney.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125 1183 (1967)
- 139) SOLOMON K., R. VICKERS:
Dysarthria resulting from lithium carbonate:
A case report.
Jama 231 280 (1975)
- 140) STEVENS D., D. BURMAN, A. MIDWINTER:
Transplacental lithium poisoning.
Lancet 2 595 (1974)
- 141) STOTHERS J.K., D.W. WILSON, U. ROYSTON:
Lithium toxicity in the newborn.
Br. Med. J. 3 233 - 234 (1973)
- 142) SUTHERLAND E.W., G.A. ROBISON, R.W. BUTCHER:
Same aspects of the biological role of the
adenosine 3'5' - monophosphate (cyclic AMP).
Circulation 37 270 - 306 (1968)

- 143) SVESTKA J., K. NAHUNEK, A. RODOVA:
Side effects and complications in lithium therapy.
Act. Nerv. Sup. 12 264 - 265 (1970)
- 144) SWEDBERG K., B. WINBLAD:
Heart failure as complication of lithium treatment.
Acta Med. Scand. 196 279 - 280 (1974)
- 145) SZABO K.T.:
Teratogenic effect on lithium carbonate in the fetal mouse.
Nature 225 33 - 53 (1970)
- 146) TANGEDAHL T.N., G.T. GAU:
Myocardial irriability associated with lithium carbonate therapy.
N. Engl. J. Med. 287 867 - 869 (1972)
- 147) THOMAS D.J.:
Brain damage after lithium and phenytoin.
Br. Med. J. 1 457 - 458 (1974)
- 148) TISENG H.L.:
Interstitial myocarditis probably related to lithium carbonate intoxication.
Arch. Pathol. 92 444 (1971)
- 149) TISMAN G., V. HERBERT, S. ROSENBLATT:
Evidence that lithium induced human granulocyte proliferation. Elevated serum vitamin B₁₂ binding capacity in vivo and granulocyte colony proliferation in vitro.
Br. J. Haematol. 24 767 - 771 (1973)

- 150) TRAUTNER E.M., R. MORRIS, CH. NOACK:
The excretion and retention of ingested lithium
and its effect on the ionic balance of man.
Med. J. Aust. 2 280 - 291 (1955)
- 151) VACAFLOR L., H.E. LEHMANN, T.A. BAN:
Side effects and teratogenicity of lithium
carbonate treatment.
J. Clin. Pharmacol. 10 387 - 389 (1970)
- 152) VARSAMIS J., R.R. WAND:
Severe diarrhoea associated with lithium carbonate
therapy in regional ileitis.
Lancet 2 1322 (1972)
- 153) VESTERGAARD P.A., J.C. POULSEN:
Myxedema - possible side - effect of lithium?
Lancet 2 427 - 428 (1972)
- 154) VINAROVA E.; O. UHLIR, L. STIKA, O. VINAR:
Side effects of lithium administration.
Act. Nerv. Sup. 14 105 - 107 (1972)
- 155) VINAROVA E., V. ZAMRAZIL, J. NEMEC, O. VINAR,
J. BEDNAR:
Lithium treatment and thyroid function in man.
Act. Nerv. Sup. 16 198 - 199 (1974)
- 156) VIOL G.W., E.K.M. SMITH:
Vasopressin inhibition by lithium.
N. Engl. J. Med. 284 674 - 675 (1971)

- 157) WAGNER A., O. BACH:
Zur Frage eines Kausalnexus von Lithium und
zentralnervöser Dekompensation.
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. 25 615 - 623
(1973)
- 158) WALDMANN K.D., J. GREGER, H. KLUGE:
Indikationen, Nebenwirkungen und Komplikationen
der Lithiumbehandlung.
Z. Gesamte Inn. Med. 31 536 - 538 (1976)
- 159) WEINSTEIN M.R., M.D. GOLDFIELD:
Lithium ion toxicity and pregnancy.
Jama 214 1325 - 1326 (1970)
- 160) WEINSTEIN M.R., M.D. GOLDFIELD:
Cardiovascular malformations with lithium use
during pregnancy.
Am. J. Psychiatry 132 529 - 531 (1975)
- 161) WELLENS M.J., V.M. CATS, D.R. DÜREN:
Symptomatic sinus node abnormalities following
lithium carbonate therapy.
Am. J. Med. 59 285 - 287 (1975)
- 162) WHITLOCK F.A.:
Lithium carbonate and hypothyroidism.
Med. J. Aust. 1 505 (1976)
- 163) WIENER J.D.:
Lithium carbonate induced myxedema.
Jama 220 587 (1972)

- 164) WILSON J.R., E.S. KRAUS, M.M. BALLAS, L. RAKITA:
Reversible sinus node due lithium carbonate
therapy.
N. Engl. J. Med. 294 1223 - 1224 (1976)

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling danke ich
für die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit
und die Übernahme des Korreferates.

Besonders herzlich bedanke ich mich auch bei Frau
Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
für die Überlassung des Themas. Dank ihrer großen
Hilfsbereitschaft und ihrer guten Ratschläge war
es möglich, diese Arbeit zu vollenden.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Opitz,
der die zahlreichen Abbildungen anfertigte.

Lebenslauf

Name: Detlef Maximilian Abel

Ich wurde am 12.12.1944 als Sohn des Lehrers Max Abel und seiner Frau Ida, geb. Hagleitner, in Kufstein/Tirol geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich das Humanistische Gymnasium, erst in Kloster Schäftlarn, später in Pfarrkirchen, wo ich am 21.7.1967 mein Abitur ablegte.

Im November 1967 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg, an der ich seit dem Sommersemester 1969 zusätzlich Medizin studierte.

Am 28.4.1970 legte ich das Physikum in beiden Fächern ab.

Während des Studiums, am 28.7.1971, heiratete ich meine Frau Sylvia, geb. Killinger.

Am 16.10.1972 legte ich die zahnärztliche Prüfung ab und erhielt am 24.10.1972 meine Bestallung als Zahnarzt.

Am 14.8.1972 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Die Approbation erhielt ich am 31.10.1974, nachdem ich meine Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus Pfarrkirchen verbracht hatte.

Vom 1.11.1974 bis 31.3.1977 war ich als Assistent an der chirurgischen Abteilung dieses Hauses tätig.

Seit April 1977 beschäftige ich mich mit der Arbeit über die Nebenwirkungen während der Lithiumtherapie.

Am 1.1.1978 beabsichtige ich, eine Allgemeinpraxis in Osterhofen zu eröffnen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990